

Cardiovasculair risicomanagement na een reproductieve aandoening

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Orde van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN Cardiovasculair risicomanagement na een reproductieve aandoening

© 2014 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Deze richtlijn is vastgesteld in de 619e ledenvergadering van de NVOG, d.d. 13 november 2014 te Papendal. NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening, december 2014

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).

NVOG

Postbus 20075

3502 LB UTRECHT

Tel. 030-2823 812

Email: info@nvog.nl

Website: www.nvog.nl

Samenstelling van de werkgroep

- Dhr. A. Franx, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht (voorzitter)
- Dhr. M.L. Bots, arts-epidemioloog, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht
- Mw. M. Cohen, huisarts, Amsterdam
- Mw. F.M. van Dunné, gynaecoloog, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag
- Mw. C.J.M. de Groot, gynaecoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. N.M. Hammoud, AIOS gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Mw. A. Hoek, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Dhr. J.S.E. Laven, gynaecoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Mw. A.H.E.M. Maas, cardioloog, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Mw. J. Roeters van Lennep, internist, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Mw. B.K. Velthuis, radioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Dhr. T.A. van Barneveld, klinisch epidemioloog, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht
- Dhr. K.Y. Heida, richtlijnondersteuner Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie, Utrecht

Extern advies:

- Dhr. Y. B.W.E.M. Roos, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. M. Wessels, informatiespecialist, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht
- Mw. C. De Groot, voorzitter Stichting HELLP-syndroom

Samenvatting van de aanbevelingen

Aanbevelingen vrouwen met pre-eclampsie (PE)

Gelet op het toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis is er reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Post partum wordt iedere patiënte met pre-eclampsie vervolgd tot zij normotensief is zonder medicatie.

Vrouwen met doorgemaakte pre-eclampsie wordt geadviseerd om op 50-jarige leeftijd een risicoprofiel volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement op te laten stellen.

Aanbevelingen vrouwen met zwangerschapshypertensie (PIH)

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Aanbevelingen vrouwen met polycysteus ovarium syndroom (PCOS)

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met polycysteus ovarium syndroom is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Aanbevelingen vrouwen met primair ovariële insufficiëntie (POI)

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met primair ovariële insufficiëntie is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Aanbevelingen vrouwen met herhaalde miskraam

Gelet op het niet toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met herhaalde miskraam in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Aanbevelingen vrouwen met vroeggeboorte

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Aanbevelingen vrouwen met groeibeperkt kind

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Aanbevelingen betreft alle vrouwen met een reproductieve aandoening

Het is aan te bevelen om vrouwen met een pre-eclampsie, zwangerschapshypertensie, polycysteus ovarium syndroom, primair ovariële insufficiëntie, herhaalde miskraam, vroeggeboorte en groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis te counsellen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.

Bij het voorschrijven van anti-hypertensiva bij vrouwen met een kinderwens of inadequate anticonceptie dient rekening gehouden te worden met mogelijke teratogene effecten van medicatie op de zwangerschap.

Aanbevelingen Organisatie van zorg

De gynaecoloog wordt geadviseerd bij het stellen van de diagnose pre-eclampsie de huisarts schriftelijk op de hoogte te brengen.

De huisarts dient patiënten met een diagnose pre-eclampsie te coderen met ICPC W81.02 (Toxicose/pre-eclampsie) danwel W81.03 (HELLP-syndroom).

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	pag. 3
Samenvatting van de aanbevelingen	pag. 4
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding	pag. 8
Aanleiding voor het maken van de richtlijn	pag. 8
Macro-economische impact	pag. 8
Doelstelling	pag. 9
Patiëntencategorie	pag. 9
Afbakening van het onderwerp	pag. 9
Doelgroep en gebruikers	pag. 10
Specifieke vragen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft	pag. 10
Samenstelling werkgroep	pag. 11
Belangenverstrengeling	pag. 11
Werkwijze werkgroep	pag. 11
Methode richtlijnontwikkeling	pag. 11
Uitkomstmaten	pag. 14
Patiëntenperspectief	pag. 15
Implementatie	pag. 15
Juridische betekenis van richtlijnen	pag. 16
Herziening	pag. 16
Hoofdstuk 2 Achtergrondinformatie	pag. 17
Hoofdstuk 3 Definities	pag. 22
Hoofdstuk 4 Reproductieve aandoeningen	pag. 25
4.1 Pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie	pag. 28
4.2 PCOS	pag. 49
4.3 POI	pag. 62
4.4 Herhaalde miskraam	pag. 75
4.5 Vroeggeboorte	pag. 82
4.6 Groeibeperkt kind	pag. 94
Hoofdstuk 5 Diagnostiek en behandeling	pag. 108
5.2.1 Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap	pag. 110
5.2.2 PCOS	pag. 115
5.2.3 POI	pag. 115
5.2.4 Herhaalde miskraam	pag. 115
5.2.5 Vroeggeboorte	pag. 116
5.2.6 Groeibeperkt kind	pag. 116
Hoofdstuk 6 Organisatie van de zorg	pag. 120

Hoofdstuk 7 Kennislacunes	pag. 122
Bijlage 1 Afkortingen	pag. 123
Bijlage 2 Implementatie en Indicatoren	pag. 125
Bijlage 3 Uitgebreid implementatie plan	pag. 130
Bijlage 4 Risicotabellen	pag. 135
4.1 Pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie	pag. 135
4.2 PCOS	pag. 143
4.3 POI	pag. 147
4.4 Herhaalde miskraam	pag. 148
4.5 Vroeggeboorte	pag. 148
4.6 Groeibeperkt kind	pag. 151
Bijlage 5 Zoekverantwoording	pag. 154
Bijlage 6 Evidencetabellen	pag. 160
Bijlage 7 Patiëntenparticipatie – focusgroep verslagen	pag. 293

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Tijdens de laatste 15 jaar is duidelijk geworden dat vrouwen met problemen en complicaties tijdens de reproductieve levensfase (bij de conceptie, tijdens zwangerschap en rond de menopauze) een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten (HVZ). Een groeiend aantal patiënt-controle onderzoeken laat zien dat bij vrouwen die zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, herhaalde miskraam, vroeggeboorte of intra-uteriene groeivertraging hebben doorgemaakt na de bevalling er vaker sprake is van afwijkingen in klassieke cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, dyslipidemie, overgewicht, gestoorde glucosetolerantie) dan bij vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt. Bovendien is in een aantal cohortonderzoeken vastgesteld dat een deel van deze nog relatief jonge vrouwen een verhoogd 10-jaars en/of 'life-time' risico heeft op het krijgen van een cardiovasculaire gebeurtenis of op het overlijden aan een cardiovasculaire aandoening.

Vergelijkbare verbanden zijn ook gevonden voor andere reproductieve problemen zoals het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) en voor primair ovariële insufficiëntie (POI). De praktiserend gynaecoloog ziet veel vrouwen met deze aandoeningen. Kennis over de verhoogde risico's is geen gemeengoed bij deze vrouwen en hun behandelaars; bovendien is nog onduidelijk hoe hoog de risico's precies zijn. Kennis over preventieve interventies staat nog in de kinderschoenen.

Macro-economische impact

Een verhoogd risico op hart- en vaatziekten bij relatief jonge vrouwen zonder klachten heeft op lange termijn een aanzienlijke macro-economische impact. HVZ vormen de belangrijkste oorzaak van ziekte en sterfte bij vrouwen in de geïndustrialiseerde wereld. Ook in de opkomende economieën in de wereld neemt cardiovasculaire ziekte een enorme vlucht. Cardiovasculaire aandoeningen treffen vrouwen vooral op oudere leeftijd. Er zijn voldoende aanwijzingen dat door vroege identificatie van hoogrisico groepen gevolgd door adequate therapeutische interventies veel van de HVZ kan worden voorkómen. Ongezond ouder worden heeft een grote deels vermijdbare impact op de kosten van de gezondheidszorg. Het vaststellen van het verhoogde risico en de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij vrouwen met een reproductieve aandoening zullen daarentegen op korte termijn juist kosten met zich meebrengen.

Reproductieve aandoeningen bieden een unieke kans voor vroege identificatie van vrouwen met een verhoogd risico en voor het vroeg inzetten van preventie. Zo wordt in de recente richtlijn over cardiovasculair risicofactor management van de American Heart Association en de American College of Cardiology aanbevolen om aan vrouwen te vragen naar reproductieve problemen, deze vast te leggen en te betrekken bij de inschatting van het risico. In Nederland bestaat dit advies nog niet. Het ontbreken van een Nederlandse richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement voor vrouwen

met een reproductieve aandoening leidt onvermijdelijk tot meer praktijkvariatie en daarmee tot onder- en overbehandeling dan wel tot ineffectieve of onnodige zorg. Wel is er door het Nederlands Huisartsen genootschap (de NHG) een (algemene) standaard ontwikkeld voor cardiovasculair risicomanagement. Deze standaard is geschreven ten behoeve van zorgverleners die patiënten (mannen en vrouwen) met een verhoogd risico op HVZ adviseren over maatregelen om HVZ te voorkómen of de progressie van HVZ tegen te gaan. Daaronder vallen volgens de standaard huisartsen, cardiologen, internisten, neurologen, vaatchirurgen, specialisten ouderenzorg, gerieters, reumatologen, bedrijfsartsen, verzekeringsartsen, apothekers en paramedici zoals diëtisten, fysiotherapeuten, gespecialiseerde verpleegkundigen en praktijkondersteuners. Vrouwen met reproductieve aandoeningen en gynaecologen worden in de NHG standaard Cardiovasculair Risicofactor Management (CVRM) niet expliciet genoemd als doelgroepen.

Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is (a) inventariseren van de beschikbare kennis over cardiovasculaire risicofactoren en het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij vrouwen met in het verleden opgetreden of vastgestelde reproductieve aandoeningen (zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, herhaald miskraam, vroeggeboorte, groei beperkt kind, PCOS en/of POI); (b) opstellen van aanbevelingen voor multidisciplinair cardiovasculair risicomanagement (diagnostiek en therapie) op maat bij deze vrouwen, zoveel mogelijk aansluitend bij de bestaande NHG standaard CVRM; (c) ontwikkelen van consensus over de taakverdeling tussen de verschillende disciplines die betrokken zijn bij dit cardiovasculair risicomanagement, alsmede over indicaties voor doorverwijzing, aangezien dit buiten het traditionele kennisgebied van de gynaecoloog valt; en (d) identificeren van belangrijke hiaten in de huidige kennis op dit gebied.

Patiëntencategorie

De richtlijn geldt voor: (a) alle vrouwen die een zwangerschap hebben doorgemaakt die werd gecompliceerd door zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, vroeggeboorte of groei beperkt kind; (b) vrouwen met een herhaalde miskraam, prematuur ovariële insufficiëntie of polycysteus ovarium syndroom.

Afbakening van het onderwerp

De richtlijn bestaat de volgende domeinen: (a) epidemiologie van cardiovasculaire risicofactoren, cardiovasculaire ziekte en sterfte bij vrouwen met zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, vroeggeboorte, groei beperkt kind, herhaald miskraam, primair ovariële insufficiëntie en polycysteus ovarium syndroom; en (b) diagnostiek van verhoogd cardiovasculair risico bij deze vrouwen en (c) en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij deze vrouwen.

De richtlijn laat vrouwen met iatrogene prematuur ovariële insufficiëntie en vrouwen met

hormoontherapie vanwege klachten in het climacterium en de menopauze buiten beschouwing. Voor aanbevelingen omtrent diagnostiek en behandeling bij vrouwen die zwangerschapsdiabetes hebben doorgemaakt wordt verwezen naar de richtlijn Diabetes Mellitus en Zwangerschap 2.0 van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie uit 2010 (www.nvog.nl/www.richtlijnen database.nl) en de richtlijn Diabetes en Zwangerschap van de Nederlandse Internisten Vereniging uit 2007 (www.kwaliteitskoepel.nl/www.richtlijnen database.nl).

Doelgroep en gebruikers

De richtlijn beoogt zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor vrouwen met een doorgemaakte of aanwezige reproductieve aandoening (zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, vroeggeboorte, intra-uteriene groeivertraging, herhaald miskraam, prematuur ovariële insufficiëntie en polycysteus ovarium syndroom) zoals gynaecologen, huisartsen, (vasculair) internisten, cardiologen, radiologen en neurologen te voorzien van een landelijke, door alle betrokken beroepsverenigingen gedragen richtlijn. Deze richtlijn voldoet aan de eisen van een AGREE-instrument volgens de EBRO-methode en geeft inzicht in de huidige kennis over het cardiovasculaire risico van vrouwen met zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, vroeggeboorte, intra-uteriene groeivertraging, herhaald miskraam, prematuur ovariële insufficiëntie en polycysteus ovarium syndroom. Ook geeft de richtlijn aanbevelingen voor adequate diagnostiek van verhoogd risico en voor behandeling van deze vrouwen. De richtlijn voorziet in de meest recente 'evidencebased' informatie en beoogt de onduidelijkheid en onzekerheid te verminderen over cardiovasculair risicomanagement bij vrouwen met een reproductieve aandoening.

Specifieke vragen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft

De richtlijn probeert antwoorden te geven op de volgende vragen:

- (a) Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis of sterfte bij vrouwen die zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, vroeggeboorte, intra-uteriene groeivertraging of herhaald miskraam hebben gehad of bij wie prematuur ovariële insufficiëntie of polycysteus ovarium syndroom is vastgesteld?
- (b) Welke diagnostiek wordt aanbevolen bij deze vrouwen ter identificatie van hoog cardiovasculair risico?
- (c) Welke behandeling wordt aanbevolen voor vrouwen bij wie door middel van deze diagnostiek een verhoogd cardiovasculair risico is vastgesteld?

De richtlijn is niet bedoeld als leerboek. Indien relevant wordt naar de standaard leerboeken verwezen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2012 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld bestaande uit vertegenwoordigers van de relevante beroepsgroepen die betrokken zijn bij het zorgproces in de eerste, tweede en derde lijn van vrouwen met zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, vroeggeboorte, groeibeperkt kind, herhaald miskraam, primair ovariële insufficiëntie en polycysteus ovarium syndroom. Deze beroepsgroepen zijn de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR), de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVvC). De werkgroepleden (zie samenstelling van de werkgroep op pagina 3) waren door de bovengenoemde wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze conceptringhtlijn. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en patiëntenvereniging Stichting HELLP-syndroom hadden geen zitting in de werkgroep maar zijn wel geraadpleegd bij de ontwikkeling.

Belangenverstrengeling

De belangen van de werkgroepleden werden geïnventariseerd met het door KNAW, KNMG en OMS opgestelde belangenverklaringsformulier. De gemelde belangen zijn besproken in de werkgroep en met vertegenwoordigers van het bestuur van de NVOG. Geconcludeerd werd dat de werkgroep evenwichtig was samengesteld en dat er geen bezwaren waren tegen deelname aan de werkgroep en besluitvorming (proportionaliteitsbeginsel, zie Code KNMG, KNAW).

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de conceptringhtlijn. De werkgroepleden zochten systematisch naar de literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. De richtlijnondersteuner maakte, in samenspraak met de subwerkgroep die voor elk hoofdstuk was aangesteld, bewijs (evidence)tabellen. Een samenvatting van het bewijs met de conclusies werd teruggekoppeld aan de gehele werkgroep waarna gezamenlijk de overige overwegingen en aanbevelingen werden geformuleerd. Tijdens vergaderingen werden teksten toegelicht en werd door de werkgroepleden meegedacht en gediscussieerd. De uiteindelijke teksten vormen samen de hier voorliggende conceptringhtlijn.

Methode richtlijnontwikkeling

Deze richtlijn is opgesteld aan de hand van het “Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation” (AGREE) instrument (www.agreecollaboration.org). Dit instrument is een breed (internationaal) geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

Knelpuntenanalyse / invitational conference

De werkgroep heeft een analyse gemaakt van knelpunten die aanknopingspunten bieden voor de verbetering van de zorg voor vrouwen die een zwangerschap hebben doorgemaakt die werd gecompliceerd door zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, vroeggeboorte of een groeibeperkt kind of vrouwen met een herhaalde miskraam, prematuur ovariële insufficiëntie of polycysteus ovarium syndroom. Op basis hiervan is een concept raamwerk van de in de richtlijn te bespreken onderwerpen opgesteld. Om de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij de dagelijkse praktijk is vervolgens een invitational conference georganiseerd. Hiervoor zijn diverse stakeholders, betrokken bij de zorg voor patiënten met een van deze reproductieve aandoeningen, uitgenodigd zoals: zorgverzekeraars, de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), patiëntenorganisaties, organisaties van zorginstellingen en het College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Met deze partijen is het door de werkgroep opgestelde raamwerk besproken en nader geëxpliciteerd. Ook zijn stakeholders gevraagd aanvullingen te geven en zijn hun verwachtingen over de richtlijn en het richtlijnontwikkelingsproces geïnventariseerd. De werkgroep heeft vervolgens een prioritering aangebracht van in de richtlijn te behandelen onderwerpen en het raamwerk van de richtlijn definitief vastgesteld.

Strategie voor zoeken naar literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande richtlijnen (<http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>, SUMsearch: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en <http://www.sign.ac.uk/>) en naar systematische reviews in de Cochrane Library en via SUMsearch. Vervolgens werd er voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases Medline en Embase. Tevens werd aanvullend handmatig gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. De gebruikte zoektermen staan in bijlage 5, zoekverantwoording.

Definiëren klinisch relevante uitkomstmaten en acceptabele meetinstrumenten hiervoor

Alvorens te starten met de literatuurselectie werden door de werkgroep klinisch relevante uitkomstmaten en acceptabele meetinstrumenten gedefinieerd. Ook definities voor andere relevante variabelen werden afgestemd. Zie voor de uitwerking hiervan verderop in dit hoofdstuk onder het kopje ‘Uitkomstmaten’ (blz 13) en hoofdstuk 3 ‘Definities’ (blz 21).

Literatuurselectie

Per uitgangsvraag werden ten minste twee werkgroepleden aangesteld om onafhankelijk van elkaar de literatuur te beoordelen op relevantie.

Bij deze selectie van titel en abstract werden de volgende exclusiecriteria gehanteerd:

- niet van toepassing op de vraagstelling;
- niet vergelijkbaar met de Nederlandse populatie;
- niet-gedefinieerde uitkomstmaat;
- minder dan 10 vrouwen in de onderzoekspopulatie (imprecisie);
- niet-primair onderzoek;
- case reports, case series, letters, abstracts.

Beoordeling van de kwaliteit van studies

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door minimaal twee werkgroepleden op volledige tekstinhoud beoordeeld en daarna beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt, zoals weergegeven in tabel 1.1.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje ‘Samenvatting van de literatuur’. De richtlijnondersteuner maakte in samenspraak met de subgroepen per uitgangsvraag evidencetabellen (zie bijlage 6) van de geselecteerde individuele studies als hulpmiddel bij het beoordelen en samenvatten van deze studies. Vervolgens werd de kwaliteit van de evidence op het niveau van de systematische review beoordeeld. Met de kwaliteit van de evidence wordt bedoeld in hoeverre er vertrouwen is dat de aanbevelingen gebaseerd kunnen worden op de (effectschatting van de) evidence. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in de ‘conclusies uit de literatuur’. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusies zijn gebaseerd staat bij de conclusies vermeld, inclusief de EBRO-gradering van bewijs. Voor deze richtlijn hebben we geen gebruik gemaakt van de GRADE-methode, omdat GRADE momenteel alleen geschikt is voor het beoordelen van vergelijkend interventieonderzoek. Voor het beoordelen van diagnostisch accuratesse onderzoek of onderzoeken met een etiologische of prognostische vraagstelling blijft de ‘reguliere’ EBRO-beoordelingsmethode van toepassing.

Bij de EBRO-methode worden studies individueel beoordeeld op methodologische kwaliteit (onderzoeksopzet/studiedesign). Naar aanleiding van deze beoordeling wordt elke studie ingedeeld

naar mate van bewijs volgens de classificatie in tabel 1.1. Studies van niveau A1 hebben de hoogste mate van bewijs en niveau D staat voor de laagste bewijskracht.

Tabel 1.1: EBRO-indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijskrachtniveau	Interventieonderzoek	Onderzoek naar diagnostische accuratesse	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	systematische review/meta-analyse van ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	onderzoek t.o.v. een referentietest (‘gouden standaard’) met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor ‘confounding’ en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek
C	niet-vergelijkend onderzoek		
D	mening van deskundigen		

Formuleren van aanbevelingen

Nadat de gegevens uit de evidencetabellen werden samengevat als tekst werden hieruit conclusies getrokken. Om vervolgens tot een gewogen aanbeveling te komen werden de overige overwegingen besproken en geformuleerd. Dit is van belang omdat voor een aanbeveling naast het wetenschappelijke bewijs ook nog andere aspecten in mee gewogen horen te worden zoals patiëntenvoorkeuren, frequentie en ernst van aandoening, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische aspecten. Bij de overwegingen spelen de ervaring en opvattingen van de werkgroepleden een rol bij het ontbreken van wetenschappelijk bewijs. De ‘aanbevelingen’ geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen. De gebruikte methodiek voor richtlijnontwikkeling verhoogt de transparantie van de totstandkoming van de aanbevelingen in deze richtlijn.

Uitkomstmaten

Bij de beoordeling van de literatuur heeft de werkgroep vooral gekeken naar studies waarbij naar inzicht van de werkgroepleden klinisch relevante uitkomstmaten gebruikt werden.

Om pragmatische redenen zijn hierbij de definities uit de gevonden literatuur overgenomen.

Tabel 1.2 Uitkomstmaten en gebruikte definities

Uitkomstmaten	Gekozen meetinstrumenten
Cardiovasculaire gebeurtenissen	Sterfte aan een cardiovasculaire oorzaak, en niet fatale, myocardinfarct, coronaire hartziekte, beroerte (CVA), decompensatio cordis, nierfalen, perifeer vaatlijden, angina pectoris, aneurysma aortae.
Risicofactoren	Hypertensie, diabetes mellitus type 2, dyslipidemie

Patiëntenperspectief

Voor de ontwikkeling van een goede richtlijn is de input van patiënten nodig. Een behandeling moet immers voldoen aan de wensen en eisen van patiënten en zorgverleners. Patiënten kunnen zorgverleners die een richtlijn ontwikkelen helpen om te begrijpen hoe het is om met een ziekte of aandoening te leven of om er mee geconfronteerd te worden. Op deze manier kan bij het ontwikkelen van een richtlijn beter rekening gehouden worden met de betekenis van verschillende vormen van diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten. Het in kaart brengen van de behoeften, wensen en ervaringen van patiënten met de behandeling biedt tevens de gelegenheid om de knelpunten in kaart te brengen. Wat zou er volgens patiënten beter kunnen? Een patiënt doorloopt het hele zorgtraject, een behandelaar ziet vaak slechts het stukje behandeling waarin hij zich heeft gespecialiseerd. Het is dus heel zinvol om voor verbetering van de kwaliteit van de behandeling ook knelpunten vanuit patiëntenperspectief in kaart te brengen. Bij deze richtlijn is er in de beginfase van de ontwikkeling een knelpuntenanalyse uitgevoerd door middel van een drietal groepsinterviews met patiënten (focusgroepen). Uit de praktijken van leden van de werkgroep en via de Stichting HELLP-syndroom werden patiënten met een pre-eclampsie in de voorgeschiedenis, PCOS of POI uitgenodigd om deel te nemen aan een van deze focusgroep bijeenkomsten. De verslagen van de focusgroepen zijn besproken binnen de werkgroep en de belangrijkste knelpunten die uit de verslagen naar voren kwamen zijn geadresseerd in de richtlijn. Het concept van de richtlijn is voor commentaar voorgelegd aan deelnemers van de focusgroep. Zie bijlage 7 voor de focusgroep verslagen.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Daarnaast wordt patiëntenvoorlichtingsmateriaal ontwikkeld. Ook is de richtlijn te downloaden via de websites van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (www.nvog.nl), de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (www.nvvc.nl), de Nederlandse Internisten Vereniging (www.internisten.nl) en de algemen richtlijnendatabase (www.richtlijnendatabase.nl).

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven kwalitatief goede of ‘optimale’ zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op ‘algemeen bewijs voor optimale zorg’ en de inzichten van de werkgroep hierover kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het verstandig om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Herziening

Omdat deze richtlijn modulair is opgebouwd, kan herziening op onderdelen eenvoudig plaatsvinden. De richtlijn zal waarschijnlijk in 2016 al voor de eerste keer worden herzien, als nieuwe gegevens van ten tijde van de richtlijnontwikkeling lopende studies beschikbaar komen. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Hoofdstuk 2 Achtergrondinformatie

De praktiserend gynaecoloog ziet dagelijks patiënten met een stoornis of complicatie van de reproductie (vruchtbaarheid, zwangerschap en perimenopauze) en is opgeleid om deze stoornissen te behandelen. De laatste jaren is uit de literatuur naar voren gekomen dat pre-eclampsie (PE), zwangerschapshypertensie (PIH), polycysteus ovarium syndroom (PCOS), primair ovariële insufficiëntie (POI), herhaald miskraam, vroeggeboorte en groeibeperkt kind geassocieerd zijn met een verhoogd risico van de vrouw op hart- en vaatziekten (HVZ). De meeste beschikbare kennis over de pathofysiologie, verschijnselen en diagnostiek van HVZ is afkomstig uit studies bij mannen en de laatste jaren is duidelijk geworden dat HVZ bij vrouwen volgens andere patronen kunnen verlopen. De relatie tussen reproductieve aandoeningen enerzijds en HVZ anderzijds biedt een unieke kans voor de identificatie van een verhoogd risico bij deze nog relatief jonge vrouwen. Bij veel vrouwen en hun zorgprofessionals is dit verband echter nog onbekend en de kennis erover in ontwikkeling. Bovendien behoort cardiovasculair risicomanagement niet tot het (traditionele) kennisgebied van de gynaecoloog die deze vrouwen meestal als eerste ziet voor diagnostiek en behandeling van een reproductieve stoornis.

Deze richtlijn inventariseert de bestaande kennis over de relaties tussen reproductieve aandoeningen enerzijds en cardiovasculaire aandoeningen en risicofactoren anderzijds en geeft evidencebased aanbevelingen over diagnostiek en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij vrouwen met een onlangs doorgemaakte of vastgestelde PCOS, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, vroeggeboorte, herhaald miskraam, groeibeperkt kind of POI. Ook worden aanbevelingen gedaan voor de taakverdeling bij diagnostiek en behandeling tussen de verschillende geneeskundige disciplines. De richtlijn is bedoeld voor gynaecologen, verloskundigen, huisartsen, internisten, cardiologen, neurologen en radiologen en voor hen die hiervoor in opleiding zijn.

Incidentie

Niet voor alle bovengenoemde reproductieve aandoeningen zijn goede Nederlandse cijfers voorhanden. Voor zwangerschapscomplicaties zijn de gegevens van de Stichting Perinatale Registratie Nederland (PRN) een belangrijke bron.

De in de literatuur gerapporteerde incidentie voor *zwangerschapshypertensie* en *pre-eclampsie* wisselt sterk en is afhankelijk van de gehanteerde definities en bestudeerde populaties. Voor deze aandoeningen is waarschijnlijk sprake van onderregistratie in de PRN. Volgens het jaarboek 2012 van de PRN hadden in dat jaar 9,1% (15.714 vrouwen) van alle Nederlandse zwangere vrouwen zwangerschapshypertensie en 0,3% (465 vrouwen) pre-eclampsie (Stichting Perinatale Registratie Nederland 2013a). De incidentie van pre-eclampsie is hiermee waarschijnlijk onderschat. In een al wat ouder Nederlands

cohortonderzoek onder laag-risico nullipara kwam zwangerschapshypertensie voor bij 16% van de vrouwen, en pre-eclampsie bij 1.4 % (Knuist, 1998). In het recentere Generation-R onderzoek, een populatie-gebaseerde cohortstudie, was de incidentie van pre-eclampsie in een groep van nullipare en multipare vrouwen ongeveer 2% (Coolman, 2004). De incidentie van zwangerschapshypertensie voor de Nederlandse populatie moet geschat worden op ongeveer 15% en van pre-eclampsie op 2% van alle zwangeren.

Polycysteus ovarium syndroom (PCOS) komt voor bij 5% van alle vrouwen in de reproductieve levensfase (Nandi, 2014).

Primair ovariële insufficiëntie (POI) komt voor bij 1% van de vrouwen onder de 40 jaar (Coulam, 1986; NVOG, 2001).

Herhaalde miskramen, volgens de definitie van de American Society for Reproductive Medicine: het verlies van (tenminste) twee zwangerschappen voor een zwangerschapsduur van 16-20 weken amenorroeduur, komt voor bij 1-3% van de vrouwen met kinderwens (Regan, 2000; NVOG, 2007; Kuttch, 2007; ASRM, 2012; Brezina, 2014).

Uit de gegevens van de PRN komt naar voren dat tussen 1999 en 2012 een *vroegeboorte* tussen 22 en 37 weken voorkwam bij 7,6% van alle zwangeren, ongeveer 13.500 vrouwen per jaar (Stichting Perinatale Registratie Nederland 2013b).

De incidentie van een *groeibeperkt kind*, voor deze richtlijn gedefinieerd als een geboortegewicht onder het 10^e percentiel, is per definitie 10% van alle zwangerschappen. Laag geboortegewicht wordt deels maar niet in alle gevallen veroorzaakt door *intra-uteriene groeivertraging*.

Etiologie

De pathofysiologische verklaring van het verband tussen reproductieve stoornissen en HVZ is nog niet bekend. Verschillende mechanismen spelen hierin waarschijnlijk een rol. Vrouwen met een reproductieve stoornis zoals PCOS of POI hebben vaker dan vrouwen zonder reproductieve stoornissen klassieke risicofactoren voor HVZ zoals overgewicht, hypertensie, een gestoorde glucosetolerantie of dyslipidemie. Ook voor een aantal genetische risicofactoren (polymorfismen) voor hypertensie en HVZ is vastgesteld dat zij vaker voorkomen bij vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad (Staines-Urias, 2012). Mogelijk treedt pre-eclampsie op bij deze vrouwen omdat zij voor de zwangerschap een al een gecompromitteerde vasculaire gezondheid hadden maar nog zonder klachten of symptomen. Onder de additionele vasculaire stress, die door de zwangerschap wordt geïnduceerd, is de (inflammatoire) reactie van deze vrouwen ernstiger dan in een normaal verlopende zwangerschap. De reproductie fungeert bij deze pre-existente hoogrisico vrouwen als een 'stress-test'.

Een andere mogelijkheid is dat juist een reproductieve stoornis zelf een slechtere (levenslange) vasculaire gezondheid veroorzaakt.

Daarnaast is de hormonale status van de vrouw van belang voor haar cardiovasculaire gezondheid. Tot de menopauze wordt zij relatief ‘beschermd’ tegen hart- en vaatziekten door de endogene oestrogenen. Na de overgang verdwijnt dit effect geleidelijk en verandert het cardiovasculaire risicoprofiel in negatieve zin. Dit zou de associatie van POI met cardiovasculaire (CV) gebeurtenissen later in het leven kunnen verklaren.

Ten aanzien van het groeibeperkte kind en miskramen kan ook gedacht worden aan factoren die geassocieerd zijn met vasculaire stoornissen die zowel nadelig zijn voor de placentaire vaten als voor de vaten elders in het lichaam. Men kan dan denken aan bijvoorbeeld het antifosfolipiden syndroom of hyperhomocysteinemie die allebei geassocieerd zijn met een verhoogde kans op miskramen, groeivertraging en CV gebeurtenissen later in het leven. Er zijn wellicht meer factoren met een invloed op de bloedvaten die tot uiting komen in en rond de zwangerschap en en zo later verhoogd risico op HVZ geven.

Voor vroeggeboorte is geen duidelijke (theoretische) etiologie voorhanden welke verklarend zou kunnen zijn voor een relatie tussen het voorkomen van vroeggeboorte en een verhoogde kans op CV gebeurtenissen later in het leven. Roken en overgewicht zijn mogelijke confounders van deze relatie.

Risicofactoren

Vrouwen die een zwangerschap hebben doorgemaakt die werd gecompliceerd door pre-eclampsie, zwangerschapshypertensie, vroeggeboorte of een groeibeperkt kind en vrouwen met PCOS of POI hebben vaker dan vrouwen zonder deze aandoeningen klassieke risicofactoren voor HVZ zoals overgewicht, hypertensie, dyslipidemie en een gestoorde glucosetolerantie. In hoofdstuk 4 van deze richtlijn worden de risico's op een CV gebeurtenis, ischemische hartziekte, beroerte en risicofactoren hierop voor de verschillende reproductieve aandoeningen besproken.

Diagnostiek en behandeling

Reproductieve stoornissen bieden kans om vrouwen met een verhoogd risico op HVZ vroegtijdig te identificeren. Dit kan op termijn gezondheidswinst opleveren. Anderzijds moeten onnodige medicalisering en ineffectieve diagnostiek bij en behandeling van nog relatief jonge vrouwen worden vermeden. In hoofdstuk 5 van deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan over de diagnostiek en behandeling van het cardiovasculair risico bij vrouwen met een reproductieve stoornis.

Organisatie van zorg

Vrouwen met een reproductieve aandoening worden in eerste instantie gezien door de gynaecoloog. Cardiovasculair risicomanagement behoort echter niet tot het traditionele expertise van de gynaecoloog, en is vooral een taak van de huisarts. Daarnaast wordt de rol van de patiënt als meedenkende partner steeds belangrijker en kunnen patiënten bijdragen aan het zorgproces bijvoorbeeld door zelf risicofactoren te monitoren. In hoofdstuk 6 van deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan over de taakverdeling tussen de verschillende medische disciplines bij de diagnostiek en behandeling van het cardiovasculair risico van vrouwen die een reproductieve aandoening hebben of hebben doorgemaakt.

Literatuur

Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. (2012). *Fertil.Steril.*, 98(5), 1103-1111.

Brezina, P. R., & Kutteh, W. H. (2014). Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet.Gynecol.Clin.North Am.*, 41(1), 1-18.

Coolman, M., Steegers, E.A.P., Snijders, R.J.M., Hofman, A., de Groot, C.J.M. (2004). Early pregnancy risk factors for preeclampsia: a first analysis of the Generation R cohort. Abstract ISSHP 2004, Wenen.

Coulam, C. B., Adamson, S. C., & Annegers, J. F. (1986). Incidence of premature ovarian failure. *Obstet.Gynecol.*, 67(4), 604-606.

Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R. et al. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil.Steril.*, 97(1), 28-38.

Knuist, M., Bonsel, G. J., Zondervan, H. A., & Treffers, P. E. (1998). Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 105(4), 430-434.

Kutteh, W.H. (2007). Recurrent pregnancy loss, in precis, an update in obstetrics and gynecology. American College of Obstetrics and Gynecology, Washington, DC

Nandi, A., Chen, Z., Patel, R., & Poretsky, L. (2014). Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.*, 43(1), 123-147.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Richtlijn Prematuur ovarieel falen 1.0, 2001. www.nvog.nl.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Richtlijn Herhaalde miskraam 2.0, 2007. www.nvog.nl.

Regan, L., & Rai, R. (2000). Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.*, 14(5), 839-854.

Staines-Urias, E., Paez, M.C., Doyle, P., Dudbridge, F., Serrano, N.C., Ioannidis, J.P., Keating, B.J., Hingorani, A.D., Casas, J.P. (2012). Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis. *Int.J.Epidemiol.*, 41(6), 1764-75.

Stichting Perinatale Registratie Nederland (2013a). Perinatale Zorg in Nederland 2012. Utrecht: Stichting Perinatale Registratie Nederland.

Stichting Perinatale Registratie Nederland (2013b). Grote Lijnen 1999 - 2012. Utrecht: Stichting Perinatale Registratie Nederland.

Hoofdstuk 3 Definities

In dit hoofdstuk worden definities gegeven die de werkgroepen gehanteerd hebben bij de beoordeling van de literatuur. Voor verdere detaillering verwijzen we naar de evidencetabellen (bijlage 6).

Problemen en complicaties tijdens de reproductieve levensfase	Definities
Zwangerschapshypertensie ¹	SBP $\geq$ 140 mmHg en/of DBP $\geq$ 90 mmHg na een zwangerschapsduur van 20 weken, 2x gemeten, bij een voorheen normale bloeddruk. Bloeddruk moet 3 maanden na bevalling weer <140/90 mmHg zijn.
Pre-eclampsie ¹	Combinatie van zwangerschapshypertensie met proteïnurie ($\geq$ 300 mg/24 uur).
Primair ovariële insufficiëntie (POI) ²	Niet-iatrogene uitval van ovariële functie na menarche maar <40 jaar, waarbij een FSH > 40 IU/L tenminste twee keer is gemeten en amenorrhoe > 6 mnd
Polycysteus ovarium syndroom (PCOS) ³	Rotterdam classificatie: $\geq$ 2 criteria • Chronische anovulatie • Klinisch of biochemisch hyperandrogenisme • PolyCysteuzeOvariae (>12 antrale follikels/ kant)
Vroeggeboorte ⁴	Bevalling voor een zwangerschapsduur van 37 ⁺⁰ weken
Herhaalde miskraam ⁵	$\geq$ 2 miskramen, een miskraam is een zwangerschap die spontaan eindigt voor de 16 ^e zwangerschapsweek gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie
Laag geboortegewicht / Groeibeperkt kind ⁶	Neonaat met geboortegewicht <10 ^e percentiel voor de zwangerschapsduur van een referentiepopulatie. Dit komt overeen met meer dan 2 SD onder het gemiddelde.

SBP = Systolische bloeddruk, DBP = diastolische bloeddruk

¹ NVOG richtlijn hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap; ² NVOG richtlijn prematuur ovarieel falen; ³ The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group.

⁴ NVOG richtlijn dreigende vroeggeboorte; ⁵ NVOG richtlijn herhaalde miskraam; ⁶ NVOG richtlijn foetale groeibeperking

Klinische eindpunten	Definitie	Definitie in literatuur
Hart- en vaatziekten ¹	Door atherotrombose veroorzaakte klinische manifestatie of overlijden, zoals hartinfarct, angina pectoris, hartfalen, beroerte, TIA, aneurysma aortae, perifere arterieel vaatlijden.	Zelfrapportage, ziekenhuisregistratie, nationale sterfteregistratie, ICD codes
Fatale en niet fatale beroerte (CVA) ²	Plotseling optredende verschijnselen van een focale stoornis van de hersenen waarvoor geen andere oorzaak aanwezig is dan een vasculaire stoornis, het meest voorkomend is beroerte	Zelfrapportage, ziekenhuisregistratie, nationale sterfteregistratie, ICD codes
Fatale en niet fatale ischemische hartziekten (IHZ) ¹	Angina pectoris, acuut coronair syndroom, hartfalen	Zelfrapportage, ziekenhuisregistratie, nationale sterfteregistratie, ICD codes
Hypertensie ³	SBP >140 en/of DBP >90 mmHg, 2x gemeten	Zelfrapportage, meting, doktersdiagnose, gebruik antihypertensiva
Diabetes ⁴	2 nuchtere plasmaglucozewaarden $\geq 7,0$ mmol/l op 2 verschillende dagen; - nuchtere plasmaglucosewaarde $\geq 7,0$ mmol/l of willekeurige plasmaglucosewaarde $\geq 11,1$ mmol/l in combinatie met klachten passend bij hyperglykemie	Zelfrapportage, meting, doktersdiagnose, gebruik bloedsuikerverlagende medicatie
Dyslipidemie ⁵	Leeftijd en geslacht specifieke grenswaarde op basis van LDL, HDL en triglyceriden	Zelfrapportage, meting, lipidenverlagende medicatie
Metabool syndroom ⁶	NCEP/ATP3 of IDF criteria	Zelfrapportage, meting, doktersdiagnose

¹ CVRM richtlijn; ² NVN richtlijn beroerte; ³ European Society of Hypertension / European Society of Cardiology; ⁴ NHG richtlijn diabetes; ⁵ European Society of Cardiology / European

Atherosclerosis Society; ⁶ International Diabetes Federation / National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association

Literatuur

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A. et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120, 1640-1645.

Catapano, A. L., Reiner, Z., De, B. G., Graham, I., Taskinen, M. R., Wiklund, O. et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 217, 3-46.

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M. et al. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur.Heart J.*, 34(28), 2159-2219.

Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, herziening 2011

NHG standaard Diabetes mellitus type 2, 2013

PCOS consensus. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004, 19; 41-7; *Fertil Steril* 2004, 81; 19-25.

Richtlijn beroerte. Nederlandse vereniging voor Neurologie 2008.

Richtlijn dreigende vroeggeboorte. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie 2012.

Richtlijn foetale groei beperking. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie 2008

Richtlijn herhaalde miskraam. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie 2007.

Richtlijn hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie 2011.

Richtlijn prematuur ovarieel falen. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie 2001.

Hoofdstuk 4 Reproductieve aandoeningen

Algemene werkwijze

Type onderzoeken

Uit de literatuur blijkt dat er verschillende typen onderzoeken gebruikt worden om onderzoeksvragen te beantwoorden. Er zijn de traditionele grotere bevolkingsonderzoeken waarbij bijvoorbeeld grote aantallen vrouwen met een door hypertensie gecompliceerde zwangerschap zijn vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap. Deze grote groepen zijn gevolgd in de tijd voor het ontwikkelen van een risicofactor of het optreden van een cardiovasculaire (CV) gebeurtenis. We noemen dit ‘cohortonderzoeken’. Daarnaast is er een groot aantal studies waarbij vrouwen met een zwangerschap die gecompliceerd was door hoge bloeddruk zijn verzameld in een ziekenhuis of regio (patiënten serie) en vergeleken met een groep vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap, meestal van ongeveer dezelfde leeftijd (controle serie). Deze controle serie bestaat soms uit vrouwen uit hetzelfde ziekenhuis, soms uit vrouwen uit de algemene bevolking (verloskundige praktijken, huisartsen, bevolkingsonderzoeken). Deze patiënten series zijn vervolgens ook gevolgd in de tijd voor het ontwikkelen van een risicofactor of het optreden van een CV gebeurtenis. We noemen deze onderzoeken ‘patiënten series’. Omdat de kans op vertekening van de bevindingen, zoals een foutieve schatting (te hoog of te laag) van de kans op het ontwikkelen van een risicofactor of het krijgen van een CV gebeurtenis, in patiënten series groter is dan in bevolkings cohortonderzoeken hechten we bij de interpretatie meer waarde aan de resultaten van de cohortonderzoeken.

Weergave resultaten

Om de resultaten overzichtelijk weer te geven heeft de werkgroep ervoor gekozen om de bevindingen samen te voegen in forest plots middels een 'random effects model' (Borenstein 2007). Een 'random effects model' gaat er vanuit dat de verschillende effecten die in onderzoeken worden gevonden niet alleen berusten op toevalsvariantie maar dat de interventie per onderzoek ook een daadwerkelijk verschillend effect toont (Opstelten 2014). De verschillende onderzoeken hebben hun resultaten weergegeven in hazard ratio (HR), odds ratio (OR) of relatief risico (RR). In de forest plots hebben we deze verschillende risico's samengenomen en onderscheid gemaakt in cohortonderzoeken en patiënten series. De resultaten worden weergegeven als een RR per studie met bijbehorend 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI). In de risicotabellen (bijlage 3) is wel onderscheid gemaakt in HR, OR en RR.

Publicatiebias en heterogeniteit

Aanwijzingen voor publicatiebias werden geëvalueerd met ‘funnelplots’. Hierin wordt de schatting van het verband uitgezet tegen de precisie van die schatting (Opstelten 2014). Statistische heterogeniteit werd op twee manieren geëvalueerd. Ten eerste werd deze in principe visueel

beoordeeld aan de hand van het al dan niet ver uit elkaar liggen van de puntschatters en betrouwbaarheidsintervallen op de verschillende forest plots. Ten tweede hebben we de heterogeniteit beoordeeld met de I^2 -test. Deze test geeft het percentage variatie tussen de effectschatters van de verschillende onderzoeken dat niet door het toeval kan worden verklaard (Ioannidis, 2007). Hoe lager een I^2 waarde hoe homogener de bevindingen. Een I^2 van 40% geeft dus aan dat 40% van de verschillen tussen de onderzoeken niet door het toeval is te verklaren. Een I^2 van >60% wordt gezien als aanwezigheid van aanzienlijke heterogeniteit, dus spreiding in de resultaten niet op basis van toeval. Opgemerkt moet worden dat een nadeel van deze statistische toets is dat ze bij een beperkt aantal ingesloten onderzoeken (veelal minder dan 10) niet goed statistische heterogeniteit kan uitsluiten. Dit geldt voor bijna al onze meta-analyses.

Absolute kans

Het belang voor de patiënt ligt op het terrein van de absolute kansen. Bijvoorbeeld een terechte vraag is: 'hoeveel kans heb ik om hoge bloeddruk te ontwikkelen in de komende tien jaar'. We hebben geen onderzoeken kunnen vinden die daar een eenduidig antwoord op geven, alleen onderzoeken waarbij het verband tussen de reproductieve stoornis en de uitkomst (bijvoorbeeld PE) als een RR is uitgedrukt. Een kanttekening dient echter geplaatst te worden. Als wij onderzoeken hadden gevonden die een 10 jaar risico op een CV gebeurtenis hadden gerapporteerd, dan moet men zich afvragen in hoeverre deze absolute kansen nog wel van toepassing zijn op de huidige vrouw die bijvoorbeeld PE heeft gehad. Immers de absolute kansen op een myocardinfarct zijn aanzienlijk gedaald in de afgelopen jaren (Koopman 2013). Afhankelijk van de leeftijd bij aanvang van het cohort en het type klinische eindpunt kan de absolute kans sterk variëren tussen studies. Tevens kan een korte follow-up leiden tot minder CV gebeurtenissen. Een laag aantal gebeurtenissen leidt tot schattingen met weinig precisie en daarmee tot een laag onderscheidend vermogen.

Literatuur

Borenstein, M., Hedges, L., Rothstein, H. (2007). Meta-Analysis Fixed effect vs. random effects. www.meta-analysis.com.

Ioannidis, J.P.A., Patsopoulos, N.A., Evangelou, E. (2007). Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ* 335, 914-916.

Koopman C, Bots ML, van Oeffelen AA, van Dis I, Verschuren WM, Engelfriet PM, Capewell S, Vaartjes I. Population trends and inequalities in incidence and short-term outcome of acute myocardial infarction between 1998 and 2007. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):993-8.

Opstelten, W., Scholten, R.J.P.M. (2014). Meta-analyse: principes en valkuilen. Ned Tijdschr Geneeskd., 158, A6882.

4.1 Pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie

Uitgangsvragen:

- 4.1.1 Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis voor vrouwen met pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis?
- 4.1.2 Wat zijn de risico's op een ongunstig cardiovasculaire risicoprofiel voor vrouwen met pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis?

Inleiding

Tijdens de laatste decennia is steeds duidelijker geworden dat vrouwen met hypertensieve problemen en complicaties tijdens de zwangerschap een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten (HVZ) later in het leven. Een groeiend aantal onderzoeken laat zien dat bij vrouwen die zwangerschapshypertensie (PIH) of pre-eclampsie (PE) hebben gehad na de bevalling vaker sprake is van afwijkingen in klassieke cardiovasculaire (CV) risicofactoren (hypertensie, dyslipidemie, overgewicht, gestoorde glucosetolerantie, diabetes mellitus) dan bij vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt. Bovendien is in een aantal cohortonderzoeken vastgesteld dat een deel van deze nog relatief jonge vrouwen een verhoogd 10-jaars en/of 'life-time' risico heeft op het krijgen van een CV gebeurtenis of op het overlijden aan een CV aandoening. Kennis over de verhoogde risico's is geen gemeengoed bij behandelaren en de vrouwen zelf en over de precieze hoogte van de risico's na een PIH of een PE is nog onduidelijkheid. Dit wordt mede veroorzaakt doordat er verschillende vormen van verhoogde bloeddruk in de zwangerschap zijn en er verschillende definities worden gebruikt. Ook zijn er tussen de studies verschillen in de tijdsperioden tussen de zwangerschap en de gemeten CV risico's (follow-up). Zo kan sprake zijn van zwangerschapshypertensie (PIH) waarbij sprake is van een verhoogde bloeddruk ontstaan tijdens de zwangerschap óf van een reeds aanwezige hoge bloeddruk vóór de zwangerschap (pre-existent verhoogde bloeddruk). Pre-eclampsie is een ernstige vorm van zwangerschapshypertensie waarbij tevens sprake is van eiwitverlies in de urine. Bij PE kan sprake zijn van een vroege vorm (vroege PE), meestal gedefinieerd als PE die wordt vastgesteld of leidt tot een bevalling vóór een zwangerschapsduur van 34 complete weken, en van een vorm die later optreedt (late PE). Late PE komt vaker voor dan de vroege variant. Men neemt aan dat verschillende mechanismen een rol spelen in de ontwikkeling van vroege en late PE en PIH (Stegers, 2010). De risico's op de ontwikkeling van ongunstige CV risicofactoren en CV gebeurtenissen variëren tussen deze uitingsvormen. Dit zou kunnen leiden tot verschillende verbanden met het toekomstige risico op HVZ. Daarom is hier gekozen voor een beschrijving van de afzonderlijke resultaten voor PIH en PE. Waar mogelijk wordt ook onderscheid gemaakt tussen vroege en late PE.

Samenvatting van de literatuur

Uitgangsvraag 4.1.1

Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis voor vrouwen met pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis?

Uit de elders gedefinieerde zoekstrategie en na de beoordeling van de beoordelaars kwamen 23 onderzoeken naar voren die geschikt werden geacht voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Arnadottir 2005, Ben-Ami 2010, Bhattacharya 2011, Freibert 2011, Funai 2005, Garovic 2010, Hannaford 1997, Haukkamaa 2009, Irgens 2001, Jonsdottir 1995, Kestenbaum 2003, Lin 2011, Lykke 2009, Lykke 2010, Marin 2000, Mongraw 2010, Ray 2005, Shalom 2013, Skjaerven 2012, Smith 2001, Spaan 2009, Wang 2011, Wikstrom 2005). De beschrijving van alle ruwe resultaten op basis waarvan de onderstaande figuren zijn gemaakt staat in bijlage 4. Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

Het betrof 19 cohortonderzoeken en 4 onderzoeken op basis van patiënten series. In de onderzoeken werden verschillende definities gebruikt van PIH en PE; deze definities staan per onderzoek in de betreffende tabellen vermeld (bijlage 4). De tijdsperiode waarin deelnemers zijn gevolgd, de follow-up, varieerde aanzienlijk met een spreiding tussen de 5 en 20 jaar.

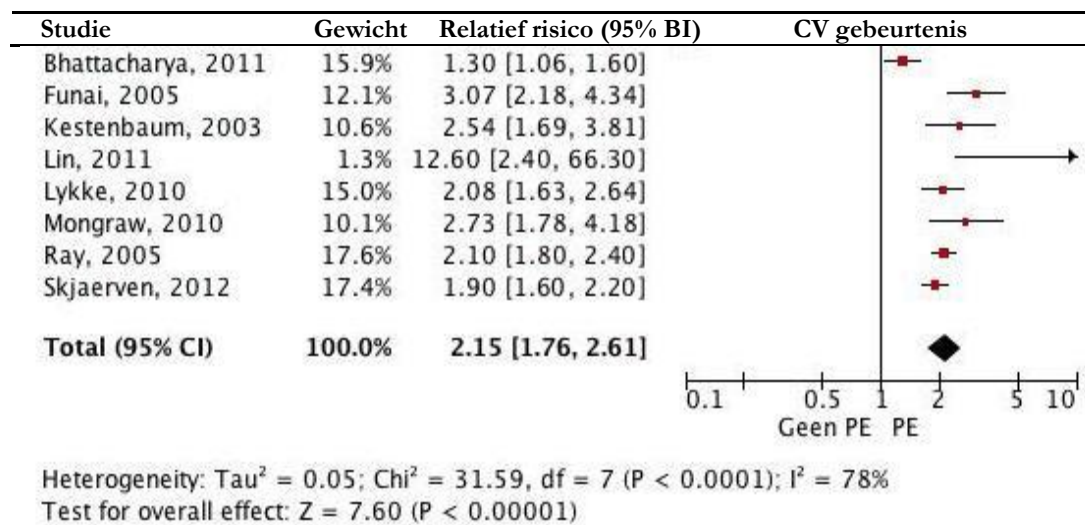
De figuren (4.1.1. t/m 4.1.6.) geven de kans weer op het krijgen van een CV gebeurtenis bij vrouwen die een PE of PIH hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. Resultaten worden per studie weergegeven als een relatief risico (RR) met bijbehorend 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

Pre-eclampsie - cardiovasculaire gebeurtenissen

In tabel 4.1.1. t/m 4.1.3. (bijlage 4) worden de studies beschreven met respectievelijk een CV gebeurtenis, IHZ en beroerte als uitkomstmaat.

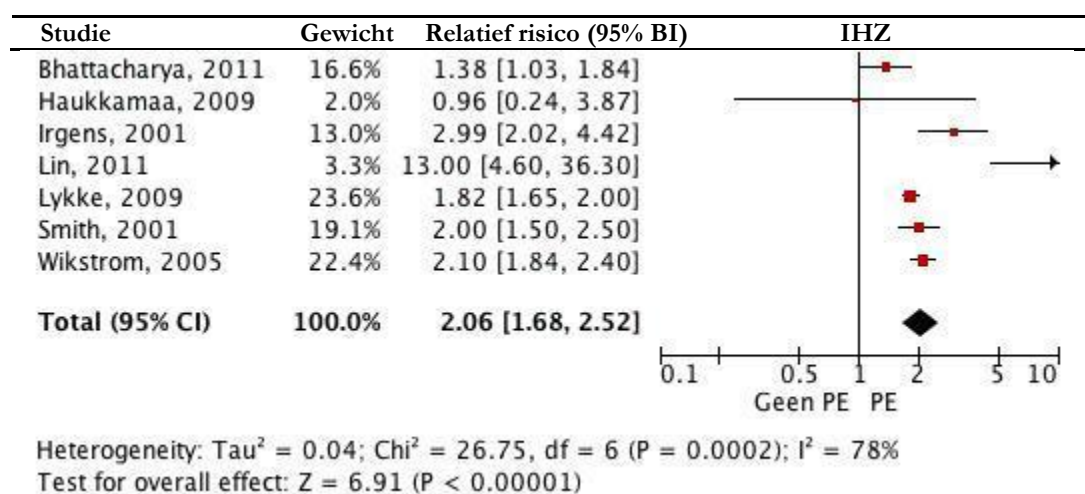
Uit de cohortonderzoeken komt naar voren dat vrouwen die **pre-eclampsie** hebben gehad een 2.15 (95% BI 1.76-2.61) hogere kans hebben op het krijgen van een CV gebeurtenis dan vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt. (Figuur 4.1.1.).

Figuur 4.1.1. De kans op het krijgen van een CV gebeurtenis voor vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt.

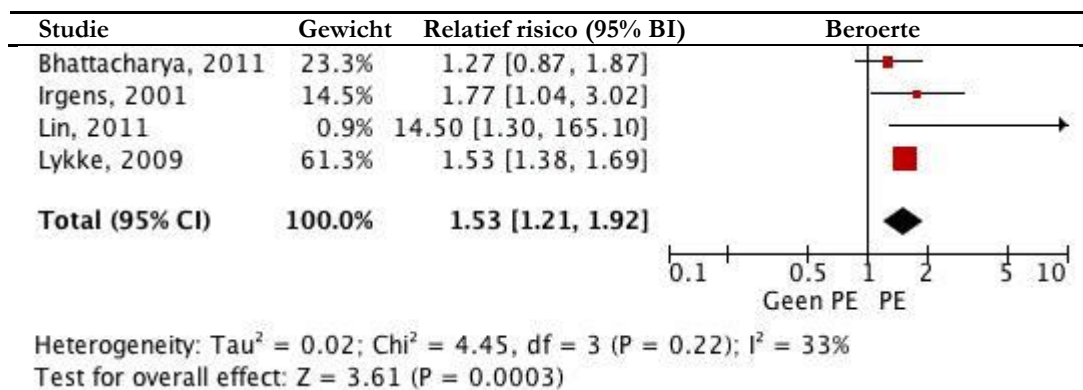


In figuur 4.1.2. wordt voor IHZ een verhoogde kans van 2.06 (95% BI 1.68-2.02) weergegeven voor vrouwen die *pre-eclampsie* hebben gehad. In figuur 4.1.3. wordt voor beroerte een verhoogd risico van 1.53 (95% BI 1.21-1.92) weergegeven.

Figuur 4.1.2. De kans op het krijgen van ischemische hartziekte (IHZ) bij vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt.



Figuur 4.1.3. De kans op het krijgen van een beroerte bij vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt.



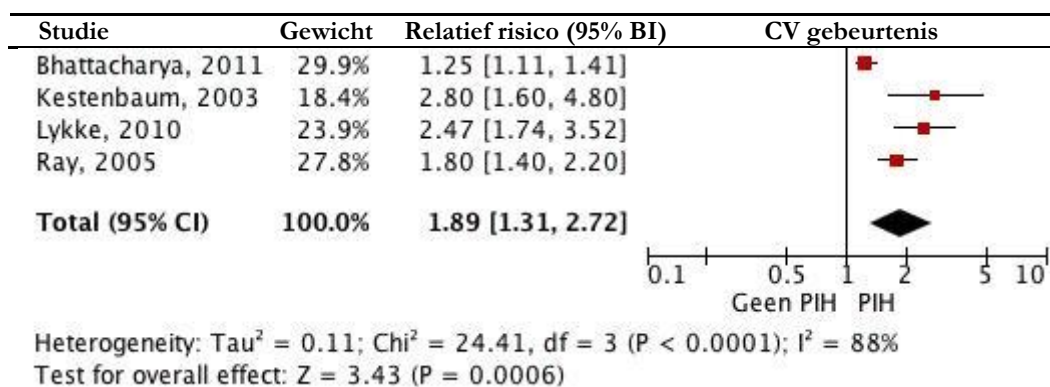
Er werden twee onderzoeken gevonden waarbij onderscheid is gemaakt in vroege en late PE. De definitie van vroege PE werd in de ene studie gedefinieerd als het optreden van PE voor een zwangerschapsduur van 34 weken (Mongraw 2010) en in de andere studie als het optreden van PE voor 36 weken (Skjaerven 2012). Over het algemeen lieten beide studies zien dat het risico op een CV gebeurtenis hoger was voor vroege PE dan voor late PE ten opzichte van vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap. De gerapporteerde hazard ratio's (HR) voor hart- en vaatziekten waren in de studie van Mongraw (2010) 9.5 (95% BI 3.5-20.3) en in de studie van Skjaerven (2012) 3.7 (95% BI 2.7-4.8) voor vroege PE. Voor late PE waren de HR's respectievelijk 2.1 (95% BI 1.3-3.4) en 1.6 (95% BI 1.4-2.0). Voor beroerte (Irgens 2001 en Wang 2011) en IHZ (Irgens 2001) werden verbanden in dezelfde richting gezien (tabel 4.1.2. en 4.1.3.).

Zwangerschapshypertensie - cardiovasculaire gebeurtenissen

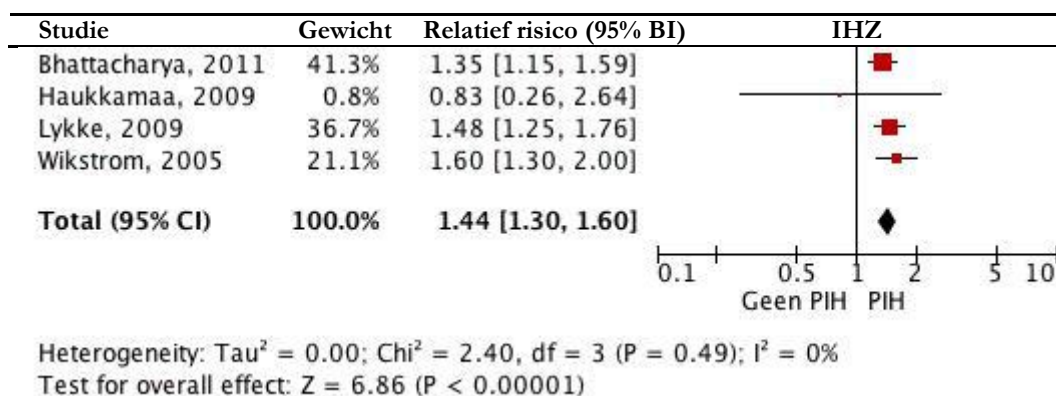
In tabel 4.1.1. t/m 4.1.3. (bijlage 4) worden de studies beschreven met respectievelijk een CV gebeurtenis, IHZ en beroerte als uitkomstmaat.

Uit de cohortonderzoeken komt naar voren dat vrouwen die **zwangerschapshypertensie** hebben gehad een 1.89 (95% BI 1.31-2.72) hogere kans hebben op het krijgen van een CV gebeurtenis dan vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt (Figuur 4.1.4.). Uit figuur 4.1.5. blijkt voor IHZ een verhoogde kans van 1.44 (95% BI 1.30-1.60). Uit figuur 4.1.6. blijkt voor beroerte (CVA) een verhoogd risico van 1.41 (95% BI 1.20-1.65).

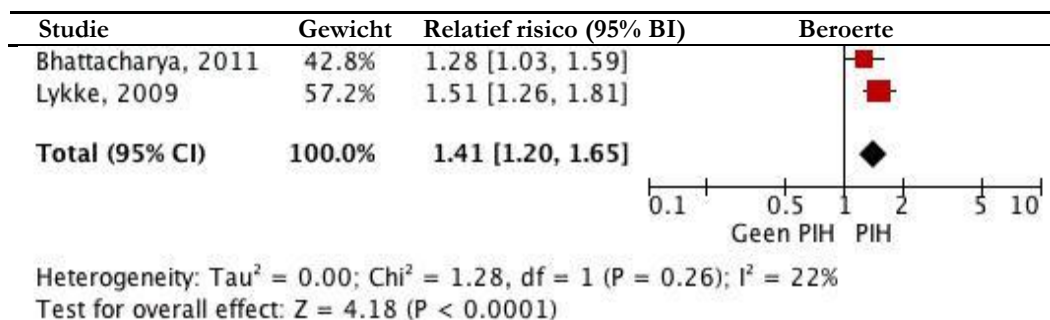
Figuur 4.1.4. De kans op het krijgen van een CV gebeurtenis bij vrouwen die zwangerschapshypertensie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben door gemaakt.



Figuur 4.1.5. De kans op het krijgen van IHZ bij vrouwen die zwangerschapshypertensie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben door gemaakt.



Figuur 4.1.6. De kans op het krijgen van een beroerte bij vrouwen die zwangerschapshypertensie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben door gemaakt.



Uitgangsvraag 4.1.2:

Wat zijn de risico's op een ongunstig cardiovasculaire risicoprofiel voor vrouwen met pre-eclampsie_of zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis?

Uit de elders gedefinieerde zoekstrategie en na de beoordeling van de beoordelaars kwamen 33 onderzoeken naar voren die geschikt werden geacht voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Adams 1961, Berends 2008, Bhattacharya 2011, Callaway 2007, Callaway 2011, Cinti 2010, Carr 2009, Cassidy, 2009, Drost 2012, Edlow 2009, England 2011, Epstein 1964, Garovic 2010, Gaugler 2008, Hannaford 1997, Kharazmi 2007, Haukkamaa 2009, Lazdam 2012, Libby 2006, Lindeberg 1988, Lykke 2009, Magnussen 2009, Marin 2000, Nisell 1995, North 1996, Portelinha 2010, Sattar 2003, Shahbazian 2011, Shalom 2013, Sibai, 1986, Spaan 2009, Svensson 1983, Wilson 2003). De beschrijving van alle ruwe resultaten op basis waarvan de onderstaande figuren zijn gemaakt staat in bijlage 4. Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

Het betrof 15 cohortonderzoeken en 18 onderzoeken op basis van patiënten series. In de onderzoeken werden verschillende definities gebruikt van PIH en PE; deze definities staan per onderzoek in de betreffende tabellen vermeld (bijlage 4). De tijdsperiode waarin deelnemers zijn gevolgd, de follow-up, varieerde aanzienlijk: tussen de 0.6 en 46 jaar na de index zwangerschap. Ook deze staat in de tabellen gespecificeerd.

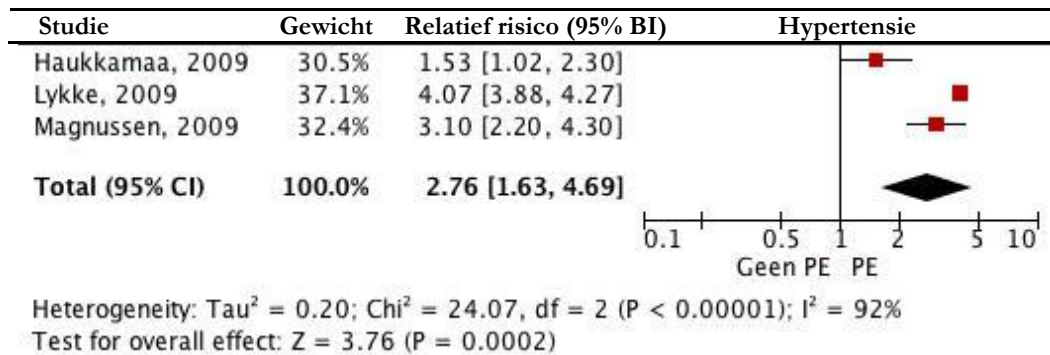
De figuren (4.1.7. t/m 4.1.9.) geven de kans weer op een risicofactor van een genoemde CV gebeurtenis bij vrouwen die PE of PIH hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt. Resultaten worden per studie weergegeven als een RR met bijbehorend 95% BI.

Pre-eclampsie - hypertensie

In tabel 4.1.4. (bijlage 3) worden de studies beschreven met hypertensie als uitkomstmaat.

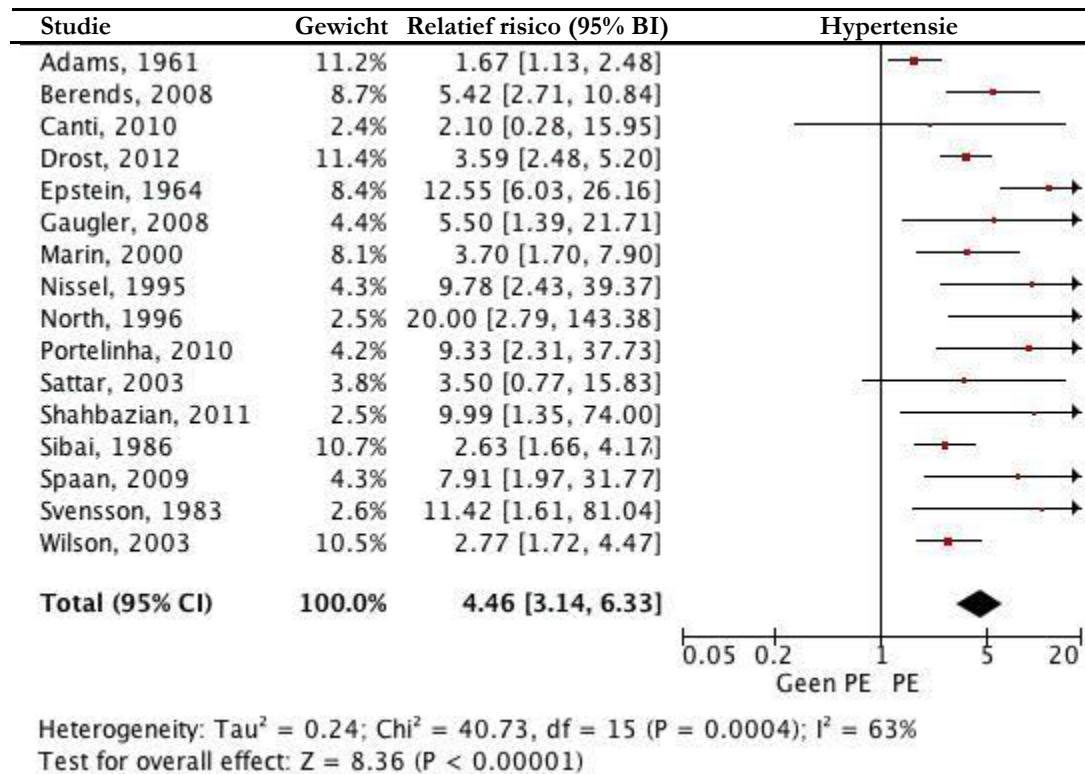
Uit de cohortonderzoeken komt naar voren dat vrouwen die **pre-eclampsie** hebben gehad een 2.76 (95% BI 1.63-4.69) hogere kans hebben op het ontwikkelen van hypertensie dan vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt (Figuur 4.1.7.). Uit figuur 4.1.8. blijkt dat deze kansen veel hoger liggen wanneer alleen naar de resultaten van onderzoeken uit patiënten series wordt gekeken, namelijk een verhoogde kans van 4.81 (95% BI 3.25-7.11); echter de patiënten series waren vaker veel kleinere studies.

Figuur 4.1.7. De kans op het ontwikkelen van hypertensie bij vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad op basis van cohortonderzoeken.



De absolute kans om hypertensie te ontwikkelen na een zwangerschap die gecompliceerd werd door PE is moeilijk te schatten uit de gegevens van de cohortonderzoeken. Dit komt met name omdat de tijdsperiode dat de vrouwen gevolgd zijn sterk wisselde tussen de studies en dat de gegevens niet altijd uit de artikelen te extraheren zijn. Zo bleek uit het onderzoek van Lykke et al. (2009) dat bij een gemiddelde leeftijd van 41.6 jaar, 15 jaar na de index zwangerschap met pre-eclampsie sprake was van hypertensie bij 7.7% (1958/25184); bij de vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap had ongeveer 1.9% hypertensie (tabel 4.1.4.; bijlage 3).

Figuur 4.1.8. De kans op het ontwikkelen van hypertensie bij vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt op basis van cohorten die bestaan uit patiënten series en op leeftijd gematchte controle groepen.



Zwangerschapshypertensie - hypertensie

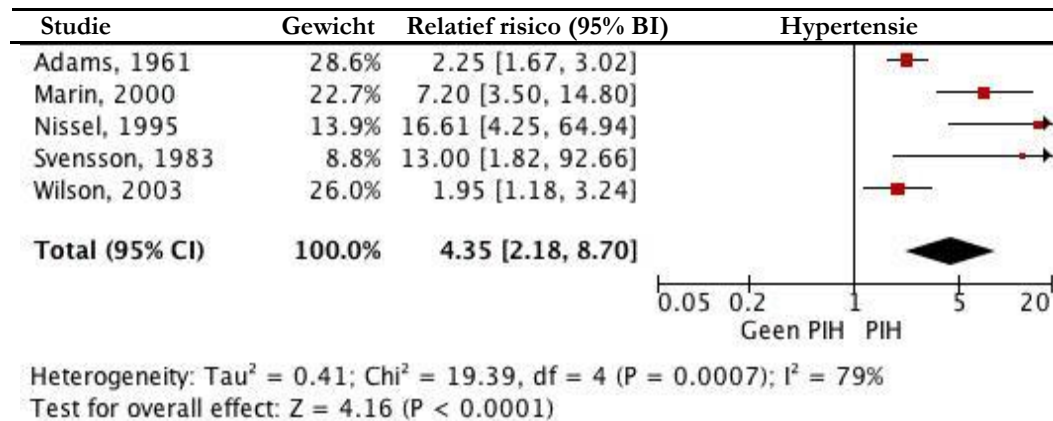
In tabel 4.1.4. (bijlage 4) worden de studies beschreven met hypertensie als uitkomstmaat.

De gegevens op dit gebied zijn veel beperkter dan voor pre-eclampsie. Slechts twee cohortstudies zijn beschikbaar die gegevens over hypertensie laten zien. De bevindingen variëren aanzienlijk tussen deze twee studies, zodat we de resultaten niet hebben samengevoegd. Het onderzoek van Lykke et al. (2009) liet een verhoogd risico zien op het ontwikkelen van hypertensie van 5.31 (95% BI 4.90-5.75), hetgeen gecorrigeerd was voor verschillende potentieel versturende variabelen. Het onderzoek van Haukkamaa et al. (2009) liet ook een verhoogd risico zien maar deze was veel lager: 1.52 (95% BI 1.10-2.20), zonder correctie voor potentieel versturende variabelen.

In figuur 4.1.9. zien we bevindingen uit de onderzoeken met patiënten series. Deze resultaten laten een verhoogde kans van 4.35 (95% BI 2.18-8.70) zien. Echter er zijn grote verschillen tussen de omvang van de populaties in de studies en precisie in de schatting van het relatieve risico.

Ook voor deze groep is de absolute kans om hypertensie te ontwikkelen na een zwangerschap die gecompliceerd werd door PIH moeilijk te schatten uit de gegevens van de onderzoeken.

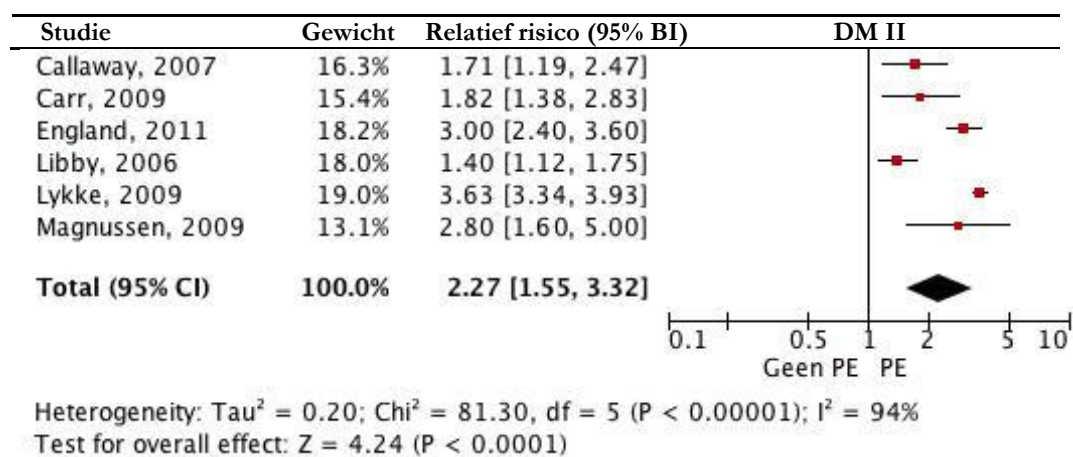
Figuur 4.1.9. De kans op het ontwikkelen van hypertensie bij vrouwen die zwangerschapshypertensie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt op basis van cohorten die bestaan uit patiënten series en op leeftijd gematchte controle groepen.



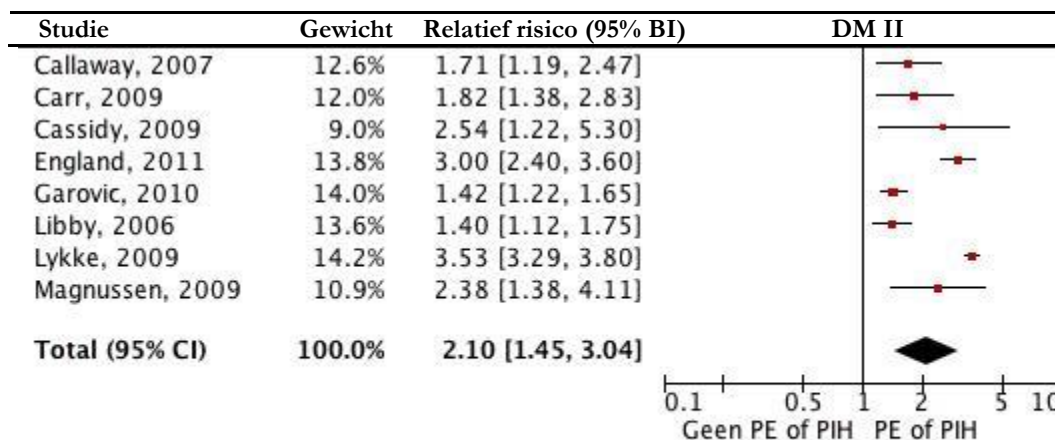
Pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie - diabetes mellitus type 2

In tabel 4.1.5. (bijlage 3) worden de studies beschreven met diabetes mellitus type 2 (DM II) als uitkomstmaat. Op basis van de cohortonderzoeken komt naar voren dat vrouwen die **pre-eclampsie** hebben gehad een 2.27 (95% BI 1.55-3.32) hogere kans hebben op het ontwikkelen van diabetes mellitus dan vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt (figuur 4.1.7.). Uit figuur 4.1.8. blijkt dat deze kansen hetzelfde zijn wanneer de onderzoeken worden gebruikt waarbij geen onderscheid gemaakt is tussen pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie, namelijk een verhoogde kans van 2.10 (95% BI 1.45-3.04). Er zijn geen studies beschikbaar voor zwangerschapshypertensie alleen.

Figuur 4.1.7. De kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (DM II) bij vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad op basis van cohort onderzoeken



Figuur 4.1.8. De kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (DM II) bij vrouwen die pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad op basis van cohort onderzoek.



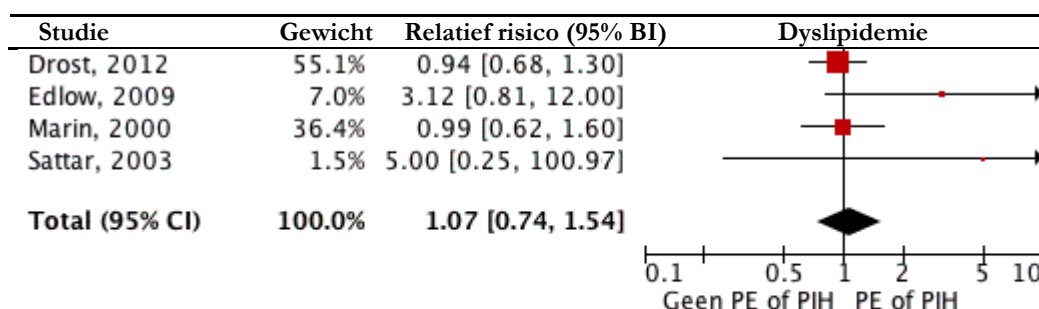
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.25$; $\text{Chi}^2 = 168.35$, $\text{df} = 7$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 96\%$
 Test for overall effect: $Z = 3.94$ ($P < 0.0001$)

Pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie - dyslipidemie

In tabel 4.1.6. (bijlage 4) worden de studies beschreven met dyslipidemie als uitkomstmaat.

Op basis van deze onderzoeken komt naar voren dat vrouwen die **pre-eclampsie** of **zwangerschapshypertensie** hebben gehad geen hogere kans hebben op het ontwikkelen van een ongunstig lipidenprofiel dan vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgeemaakt (Figuur 4.1.9.).

Figuur 4.1.9. De kans op het ontwikkelen van dyslipidemie bij vrouwen die pre-eclampsie en of zwangerschapshypertensie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad op basis van cohortonderzoeken en op basis van cohorten die bestaan uit patiënten series en op leeftijd gematchte controle groepen.



Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.04$; $\text{Chi}^2 = 3.97$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.26$); $I^2 = 24\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.35$ ($P = 0.72$)

Conclusies: *Pre-eclampsie*

Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een <i>pre-eclampsie</i> in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op een fatale of niet fatale cardiovasculaire gebeurtenis (RR 2.15, 95% BI 1.76-2.61) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Bhattacharya 2011; Funai 2005; Kestenbaum 2003; Lin 2011; Lykke 2010; Mongraw 2010; Ray 2005; Skjaerven 2012</i>
Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een <i>pre-eclampsie</i> in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op een fatale of niet fatale ischemische hartziekten (RR 2.06, 95% BI 1.68-2.52) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Bhattacharya 2011; Haukkamaa 2009; Irgens 2001; Lin 2011; Lykke 2009; Smith 2001; Wikstrom 2005</i>
Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een <i>pre-eclampsie</i> in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op een fatale of niet fatale beroerte (RR 1.53, 95% BI 1.21-1.92) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Bhattacharya 2011; Irgens 2001; Lin 2011; Lykke 2009</i>
Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een <i>vroege pre-eclampsie</i> in de voorgeschiedenis hebben een 3-9 x hoger hoger risico op een cardiovasculaire gebeurtenis in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Mongraw 2010; Skjaerven 2012</i>
Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een <i>pre-eclampsie</i> in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van hypertensie op latere leeftijd (RR 2.76, 95% BI 1.63-

	4.69) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Haukkamaa 2009; Lykke 2009; Magnussen 2009</i>
--	---

Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een <i>pre-eclampsie</i> in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (RR 2.27, 95% BI 1.55-3.32) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Callaway 2007; Carr 2009; England 2011; Libby 2006; Lykke 2009; Magnussen 2009</i>
---	---

Kwaliteit van bewijs: B	Vrouwen met een <i>pre-eclampsie</i> in de voorgeschiedenis hebben geen verhoogd risico op het ontwikkelen van dyslipidemie (RR 1.07, 95% BI 0.74-1.54) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Drost 2012; Edlow 2009; Marin 2000; Sattar 2003</i>
--	---

Conclusies: *Zwangerschapshypertensie*

Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een <i>zwangerschapshypertensie</i> in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op een fatale of niet fatale cardiovasculaire gebeurtenis (RR 1.89, 95% BI 1.31-2.72) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Bhattacharya 2011, Kestenbaum 2003, Lykke 2010, Ray 2005</i>
---	--

Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een <i>zwangerschapshypertensie</i> in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op een fatale of niet fatale ischemische hartziekten (RR 1.44, 95% BI 1.30-1.60) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Bhattacharya 2011; Haukkamaa 2009; Lykke 2009; Wikstrom 2005</i>
---	---

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op een fatale of niet fatale beroerte (RR 1.41, 95% BI 1.20-1.65) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Bhattacharya 2011; Lykke 2009</i>
-------------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: B	Vrouwen met een zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van hypertensie op latere leeftijd (RR 4.35, 95% BI 2.18-8.70) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Adams 1961; Marin 2000; Nissel 1995; Svensson 1983; Wilson 2003</i>
------------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (RR 2.10, 95% BI 1.45-3.04) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. Gegevens over alleen zwangerschapshypertensie zijn niet beschikbaar. <i>Callaway 2007, Carr 2009, Cassidy 2009, England 2011, Garovic 2010, Libby 2006, Lykke 2009, Magnussen 2009</i>
-------------------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: B	Vrouwen met een zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis hebben geen verhoogd risico op het ontwikkelen van dyslipidemie (RR 1.07, 95% BI 0.74-1.54) in vergelijking met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. <i>Drost 2012; Edlow 2009; Marin 2000; Sattar 2003</i>
------------------------------------	---

Overwegingen

De studies laten consistent zien dat het hebben doorgemaakt van een pre-eclampsie gepaard gaat met een duidelijk verhoogde kans op een CV gebeurtenis in de toekomst; met een sterker verband voor IHZ dan voor beroerte. Vier onderzoeken geven aan dat de risico's na een vroege pre-eclampsie veel hoger zijn dan na een late pre-eclampsie. De verbanden voor zwangerschapshypertensie zijn zwakker, maar wel aanwezig. Studies naar de kans op het ontwikkelen van een risicofactor zijn consistent positief voor hypertensie en diabetes mellitus type 2, terwijl er geen verband gevonden werd voor gestoorde lipidenstofwisseling.

Etniciteit

De gevonden studies rapporteerden niet systematisch resultaten voor etnische groepen. Daarom hebben wij dit niet gerapporteerd. Verder onderzoek moet uitwijzen of er verschillen zijn tussen etnische groepen.

Dyslipidemie

Op grond van de resultaten op het gebied van lipiden stoornissen kan geconcludeerd worden dat er geen verhoogde kans op dyslipidemie is. Wel moet opgemerkt worden dat in deze onderzoeken sprake was van grote verschillen in de definitie van dyslipidemie, er gemeten werd op verschillende tijdstippen na de zwangerschap en dat onderzoek overwegend plaats vond bij premenopauzale vrouwen bij wie het lipidenprofiel gunstig beïnvloed wordt door de endogene oestrogeenstatus. Er zou meer onderzoek gedaan moeten worden naar dyslipidemie bij postmenopauzale vrouwen met een pre-eclampsie in de voorgeschiedenis.

Verstorende factoren

De bewijsvoering over de kans op CV gebeurtenissen of het ontwikkelen van een CV risicofactor is gebaseerd op niet experimenteel onderzoek. In dergelijk onderzoek kunnen verbanden worden over- of onderschat als gevolg van aanwezigheid van verstorende variabelen. In de regel wordt statistisch 'gecorrigeerd' voor deze verstorende variabelen om zo dicht mogelijk bij de waarheid te komen. De mate van correctie varieert tussen de studies. Dit is weergegeven in de evidencetabellen. Als onvoldoende rekening gehouden wordt met deze verstorende variabelen (gecorrigeerd) dan kan er een gereede kans zijn op residual confounding. Dit leidt er toe dat het RR in een bepaalde mate overschat of onderschat wordt.

Publicatiebias en heterogeniteit

Op basis van de visuele inspectie van de funnelplots leek er geen sprake te zijn van publicatiebias in de door ons onderzochte determinanten. Op het oog lieten de resultaten weinig klinische

heterogeniteit zien tussen studies in de determinant, de patiënten, en de klinische uitkomsten. Wel waren er aanzienlijke verschillen tussen studies in follow-up duur en mate van correctie voor verstorende variabelen. Statistische heterogeniteit werd op twee manieren geëvalueerd. Ten eerste werd deze visueel beoordeeld aan de hand van het al dan niet ver uit elkaar liggen van de puntschatters en betrouwbaarheidsintervallen op de verschillende ‘forest plots’. In de meeste van de analyses lagen de schattingen van de verbanden redelijk dicht bij elkaar én was meestal sprake van voldoende overlap tussen de betrouwbaarheidsintervallen. Daarnaast werd de heterogeniteit beoordeeld met de I^2 -test. Een I^2 van $>60\%$ is aanwezig in vrijwel alle analyses.

Een tweede manier om te kijken naar de kracht van de bewijsvoering is te schatten waar de echte waarde van het RR zou kunnen liggen in een nieuwe te starten onderzoek, het zogenaamde ‘prediction interval’. Deze berekening kan worden gemaakt op basis van de informatie afkomstig uit de gepoolde effect schattingen, waarbij de precisie van de gepoolde schatting én de variatie tussen studies (τ) worden meegenomen in de berekening. Dan komt naar voren dat de ‘echte’ waarde van het RR van pre-eclampsie op CV gebeurtenis in een nieuw onderzoek voor 95% ligt tussen 1.33 en 3.48. Voor IHZ ligt dat tussen 1.32 en 3.20 en voor CVA tussen 1.06 en de 2.20. Voor zwangerschapshypertensie zien we grenzen voor IHZ van 1.30 en 1.60 en voor CVA van 1.20 en 1.66. Dergelijke berekeningen geven aan dat de verbanden tussen pre-eclampsie en het krijgen van een CV gebeurtenis redelijk robuust zijn.

Hetzelfde kan berekend worden voor de andere verbanden, bijvoorbeeld voor het verband tussen pre-eclampsie en de kans op hypertensie. Het nieuwe relatieve risico ligt dan tussen 0.99 en 7.67. Voor pre-eclampsie en de kans op diabetes mellitus ligt de waarde tussen 0.87 en 5.60. Deze resultaten geven aan dat er veel meer variatie zit tussen de gepoolde studies. Zo ook voor zwangerschapshypertensie en de kans op hypertensie (grenzen van 1.60 tot 12.40).

Absolute kans op het ontwikkelen van een risicofactor of CV gebeurtenis

Het meest interessant voor de patiënt zijn de absolute kansen. Een terechte vraag is: ‘hoeveel kans heb ik om hoge bloeddruk te ontwikkelen in de komende tien jaar’. We hebben geen onderzoeken kunnen vinden die daar een eenduidig antwoord op geven, alleen onderzoeken waarbij het verband als een RR is uitgedrukt. Daarbij moet een kanttekening worden geplaatst. Als er onderzoeken waren gevonden die een 10 jaar risico op een CV gebeurtenis hadden gerapporteerd dan kan men zich afvragen in hoeverre deze absolute kansen nog wel van toepassing zijn op de huidige vrouw die een PE heeft gehad. De absolute kansen op een myocard infarct zijn immers aanzienlijk gedaald in de afgelopen jaren. Daarnaast bleek de gemiddelde follow-up te variëren van 4 tot 27 jaar. Afhankelijk van de leeftijd bij de aanvang van het cohort en het type klinische eindpunt kan de absolute kans sterk variëren tussen studies. Tevens kan een korte follow-up leiden tot minder CV gebeurtenissen.

Een laag aantal gebeurtenissen leidt tot schattingen met weinig precisie en daarmee tot een laag onderscheidend vermogen.

Toevoegde waarde van pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie in de cardiovasculaire risicoprofilering

Onderzoek waarin gekeken is of het nuttig is om informatie over het hebben gehad van pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie te betrekken in de risicoprofilering van vrouwen kon de werkgroep niet vinden. Er is wel een recente aanbeveling van de American Heart Association (AHA) die aangeeft dat vrouwen met een pre-eclampsie gezien moeten worden als 'high risk' groep (Bushnell 2014). Deze aanbeveling is echter niet gebaseerd op individueel onderzoek maar komt voort uit de beschikbare bewijsvoering zoals wij die hierboven ook geschetst hebben.

De bestaande literatuur laat zien dat vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad een duidelijk verhoogd cardiovasculair risico hebben. Dit verhoogde risico vertaalt zich in een aanzienlijk hogere kans op het ontwikkelen van een risicofactor op termijn én in een aanzienlijk hogere kans op het krijgen van HVZ. In hoofdstuk 5 zullen wij aanbevelingen formuleren met betrekking tot diagnostiek en behandeling.

Aanbevelingen

Gelet op het toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis is er reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Referenties

Adams, E.M., Macgillivray, I. (1961). Long-term effect of preeclampsia on blood-pressure. *Lancet*, 23, 1373-5.

Arnadottir, G. A., Geirsson, R. T., Arngrimsson, R., Jonsdottir, L. S., & Olafsson, O. (2005). Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112, 286-292.

- Ben-Ami, S., Oron, G., Ben-Haroush, A., Blickstein, D., Hod, M., & Bar, J. (2010). Primary atherothrombotic occlusive vascular events in premenopausal women with history of adverse pregnancy outcome. *Thrombosis Research*, 125, 124-127.
- Berends, A. L., de Groot, C. J., Sijbrands, E. J., Sie, M. P., Benneheij, S. H., Pal, R. et al. (2008). Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. *Hypertension*, 51, 1034-1041.
- Bhattacharya, S., Prescott, G. J., Iversen, L., Campbell, D. M., Smith, W. C. S., & Hannaford, P. C. (2012). Hypertensive disorders of pregnancy and future health and mortality: A record linkage study. *Pregnancy Hypertension*, 2, 1-7.
- Bushnell, C., McCullough, L. D., Awad, I. A., Chireau, M. V., Fedder, W. N., Furie, K. L. et al. (2014). Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.
- Callaway, L. K., Lawlor, D. A., O'Callaghan, M., Williams, G. M., Najman, J. M., & MBIntyre, H. D. (2007). Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 197, 492-497.
- Callaway, L. K., David, M. H., Williams, G. M., Najman, J. M., Lawlor, D. A., & Mamun, A. (2011). Diagnosis and treatment of hypertension 21 years after a hypertensive disorder of pregnancy. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 51, 437-440.
- Canti, I. C., Komlos, M., Martins-Costa, S. H., Ramos, J. G., Capp, E., & Corleta, H. (2010). Risk factors for cardiovascular disease ten years after preeclampsia. *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista de MediBIna*, 128, 10-13.
- Carr, D. B., Newton, K. M., Utzschneider, K. M., Tong, J., Gerchman, F., Kahn, S. E. et al. (2009). Preeclampsia and risk of developing subsequent diabetes. *Hypertension in Pregnancy*, 28, 435-447.
- Cassidy, A., Chiuve, S.E., Manson, J.E., Rexrode, K.M., Girman, C.J., Rimm, E.B. (2009). Potential role for plasma placental growth factor in predicting coronary heart disease risk in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29, 134-9.
- Drost, J. T., ArpaBI, G., Ottervanger, J. P., de Boer, M. J., van, E. J., van der Schouw, Y. T. et al. (2012). Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales study (PREVFEM). *European Journal of Preventive Cardiology*, 19, 1138-1144.

- Edlow, A. G., Srinivas, S. K., & Elovitz, M. A. (2009). Investigating the risk of hypertension shortly after pregnancies complicated by preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 200, e60-e62.
- Engeland, A., Bjorge, T., Daltveit, A. K., Skurtveit, S., Vangen, S., Vollset, S. E. et al. (2011). Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *European Journal of Epidemiology*, 26, 157-163.
- Eptein, F.H. (1964) Late vascular effects of toxemia of pregnancy. *N Engl J Med.*, 20, 391-5
- Freibert SM, Mannino DM, Bush H, Crofford LJ (2011). The association of adverse pregnancy events and cardiovascular disease in women 50 years of age and older. *J Womens Health*, 20, 287-93.
- Funai, E. F., Friedlander, Y., Paltiel, O., Tiram, E., Xue, X., Deutsch, L. et al. (2005). Long-term mortality after preeclampsia. *Epidemiology*, 16, 206-215.
- Garovic, V. D., Bailey, K. R., Boerwinkle, E., Hunt, S. C., Weder, A. B., Curb, D. et al. (2010). Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *Journal of Hypertension*, 28, 826-833.
- Gaugler-Senden, I. P., Berends, A. L., de Groot, C. J., & Steegers, E. A. (2008). Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*, 140, 171-177.
- Hannaford, P., Ferry, S., & Hirsch, S. (1997). Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart*, 77, 154-158.
- Haukkamaa, L., Moilanen, L., Kattainen, A., Luoto, R., Kahonen, M., Leinonen, M. et al. (2009). Preeclampsia is a risk factor of carotid artery atherosclerosis. *Cerebrovascular Diseases*, 27, 599-607.
- Irgens, H. U., Reisaeter, L., Irgens, L. M., & Lie, R. T. (2001). Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: Population based cohort study. *British Medical Journal*, 323, 1213-1216.
- Jonsdottir, L. S., Arngrimsson, R., Geirsson, R. T., Sigvaldason, H., & Sigfusson, N. (1995). Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 74, 772-776.
- Kestenbaum, B., Seliger, S. L., Easterling, T. R., Gillen, D. L., Critchlow, C. W., Stehman-Breen, C. O. et al. (2003). Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. *American Journal of Kidney Diseases*, 42, 982-989.

- Kharazmi E, Kaaja R, Fallah M, Luoto R (2007). Pregnancy-related factors and the risk of isolated systolic hypertension. *Blood Press.*, 16, 50-5.
- Lazdam, M., De La Horra, A., Diesch, J., Kenworthy, Y., Davis, E., Lewandowski, A. J. et al. (2012). Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension*, 60, 1338-1345.
- Libby, G., Murphy, D. J., McEwan, N. F., Greene, S. A., Forsyth, J. S., Chien, P. W. et al. (2007). Preeclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. *Diabetologia*, 50, 523-530.
- Lin, Y. S., Tang, C. H., Yang, C. Y., Wu, L. S., Hung, S. T., Hwa, H. L. et al. (2011). Effect of preeclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan.[Erratum appears in Am J Cardiol. 2011 Apr 1;107(7):1104]. *American Journal of Cardiology*, 107, 325-330.
- Lindeberg, S., Axelsson, O., Jorner, U., Malmberg, L., & Sandstrom, B. (1988). A prospective controlled five-year follow-up study of primiparas with gestational hypertension. *Acta Obstetrical et Gynecologica Scandinavica*, 67, 605-609.
- Lykke, J. A., Langhoff-Roos, J., Sibai, B. M., Funai, E. F., Triche, E. W., & Paidas, M. J. (2009). Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*, 53, 944-951.
- Lykke, J. A., Langhoff-Roos, J., Lockwood, C. J., Triche, E. W., & Paidas, M. J. (2010). Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 24, 323-330.
- Magnussen, E. B., Vatten, L. J., Smith, G. D., & Romundstad, P. R. (2009). Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstetrics & Gynecology*, 114, 961-970.
- Marin, R., Gorostidi, M., Portal, C. G., Sanchez, M., Sanchez, E., & Alvarez, J. (2000). Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*, 19, 199-209.
- Mongraw-Chaffin, M. L., BIRillo, P. M., & Cohn, B. A. (2010). Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*, 56, 166-171.

Nisell, H., Lintu, H., Lunell, N. O., Mollerstrom, G., & Pettersson, E. (1995). Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 102, 876-881.

North, R. A., Simmons, D., Barnfather, D., & Upjohn, M. (1996). What happens to women with preeclampsia? Microalbuminuria and hypertension following preeclampsia. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 36, 233-238.

Opstelten, W., Scholten, R.J.P.M. (2014). Meta-analyse: prinBIpes en valkuilen. *Ned Tijdschr Geneeskd.*, 158, A6882.

Portelinha A, Belo L, Cerdeira AS, Braga J, Tejera E, Pinto F, Pinto A, Areias MJ, PatrÍBIO B, Rebelo I (2010). Lipid levels including oxidized LDL in women with history of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 29, 93-100

Ray, J. G., Vermeulen, M. J., Schull, M. J., & Redelmeier, D. A. (2005). Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet*, 366, 1797-1803.

Sattar, N., Ramsay, J., Crawford, L., Cheyne, H., & Greer, I. A. (2003). Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension*, 42, 39-42.

Shahbazian, N., Shahbazian, H., Ehsanpour, A., Aref, A., & Gharibzadeh, S. (2011). Hypertension and microalbuminuria 5 years after pregnanBIes complicated by pre-eclampsia.[Erratum appears in Iran J Kidney Dis. 2012 Jul;6(4):321]. *Iranian journal of Kidney Diseases*, 5, 324-327.

Shalom, G., Shoham-Vardi, I., Sergienko, R., Wiznitzer, A., Sherf, M., & Sheiner, E. (2013). Is preeclampsia a significant risk factor for long-term hospitalizations and morbidity. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal MediBIne*, 26, 13-15.

Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A (1986). Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.*, 155, 1011-6.

Skjaerven, R., Wilcox, A. J., Klungsoyr, K., Irgens, L. M., Vikse, B. E., Vatten, L. J. et al. (2012). Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*, 345, e7677.

Smith, G. C., Pell, J. P., & Walsh, D. (2001). Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*, 357, 2002-2006.

- Spaan, J. J., Ekhart, T., Spaanderman, M. E., & Peeters, L. L. (2009). Remote hemodynamics and renal function in formerly preeclamptic women. *Obstetrics & Gynecology*, 113, 853-859.
- Steegers, E.A., von Dadelszen, P., Duvekot, J.J., Pijnenborg, R (2010). Pre-eclampsia. *Lancet*, 376, 631-644
- Svensson, A., Andersch, B., & Hansson, L. (1983). A clinical follow-up study of 260 women with hypertension in pregnancy. *Clinical & Experimental Hypertension - Part B, Hypertension in Pregnancy*, 2, 95-102.
- Wang, I. K., Chang, S. N., Liao, C. C., Liang, C. C., Chang, C. T., Lin, H. H. et al. (2011). Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in Asian women: A retrospective cohort study. *Stroke*, 42, 716-721.
- Wikstrom, A. K., Haglund, B., Olovsson, M., & Lindeberg, S. N. (2005). The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112, 1486-1491.
- Wilson, B. J., Watson, M. S., Prescott, G. J., Sunderland, S., Campbell, D. M., Hannaford, P. et al. (2003). Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*, 326, 845.

4.2 Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS)

Uitgangsvragen:

4.2.1. Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij een vrouw met polycysteus ovarium syndroom (PCOS)?

4.2.2. Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met polycysteus ovarium syndroom (PCOS)?

Inleiding

De diagnose polycysteus ovarium syndroom (PCOS) kan worden gesteld bij vrouwen die aan ten minste twee van de drie volgende criteria voldoen: oligo- tot amenorrhoe, klinisch (hirshutisme, acne, alopecia androgenetica) of biochemisch hyperandrogenisme, en/of polycysteuze ovaria (PCO) (meer dan 12 antrale follikels per ovarium zichtbaar bij echoscopie of een ovarieel volume > 10ml) (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004). PCOS gaat veelal gepaard met subfertiliteit; vijf tot zeven procent van de vrouwen in de fertiele levensfase heeft PCOS (Fauser, 2012). Vrouwen met PCOS hebben over het algemeen een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel (Cussons, 2008). Een substantieel deel van de vrouwen met PCOS heeft overgewicht of obesitas en de incidentie hiervan is sterk verhoogd in een populatie vrouwen met PCOS (Fauser, 2012). Daarnaast hebben deze vrouwen vaker insuline resistentie, diabetes mellitus type 2 en ongunstige lipiden profielen ten opzichte van vrouwen zonder PCOS (Chan 2011). Deze factoren maken deel uit van het metabool syndroom, een cluster van risicofactoren voor hart- en vaatziekten (HVZ). Hoewel het hebben van deze klassieke risicofactoren gepaard gaat met een toegenomen risico op het krijgen van HVZ zijn er weinig harde gegevens over dit verband bij vrouwen met PCOS niet voorhanden. De bestaande literatuur en internationale richtlijnen zijn zeer summier en spreken elkaar ook soms tegen (Fauser 2012; Teede 2011). Vanwege het veelvuldig voorkomen van ongunstige niveau's van klassieke cardiovasculaire risicofactoren bij vrouwen met PCOS is mogelijk vroege detectie van behandelbare risicofactoren van belang om toekomstige HVZ te voorkómen. In dit hoofdstuk worden de bestaande literatuur samengevat en de bewijsvoering beschreven voor het al dan niet bestaan van een verhoogd cardiovasculair risico bij vrouwen met PCOS.

Samenvatting van de literatuur

Voor inclusie in de meta-analyse moesten de onderzoeken voldoen aan de volgende criteria:

1. Origineel artikel of meta-analyse;
2. Cohortonderzoeken;
3. Diagnose PCOS conform de Rotterdam 2003 consensus;
4. Inclusie >10 individuen met PCOS;

5. Cardiovasculaire ziekten, ischemische hartziekten en beroertes prospectief als uitkomst vastgelegd;
6. Follow-up tenminste 3 jaar;
7. Volwassen populatie;
8. Indicatie van het aantal vrouwen met PCOS of aantal persoonsjaren en het aantal of percentage cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënt controle en cross-sectionele onderzoeken werden uitgesloten bij de analyse op de eindpunten cardiovasculaire gebeurtenissen. Bij de analyse van het risicoprofiel zijn cross-sectionele studies wel meegenomen. Indien meerdere publicaties van hetzelfde onderzoek beschikbaar waren werd onderzoek geïnccludeerd dat over de meest gedetailleerde informatie over blootstelling en uitkomst beschikte.

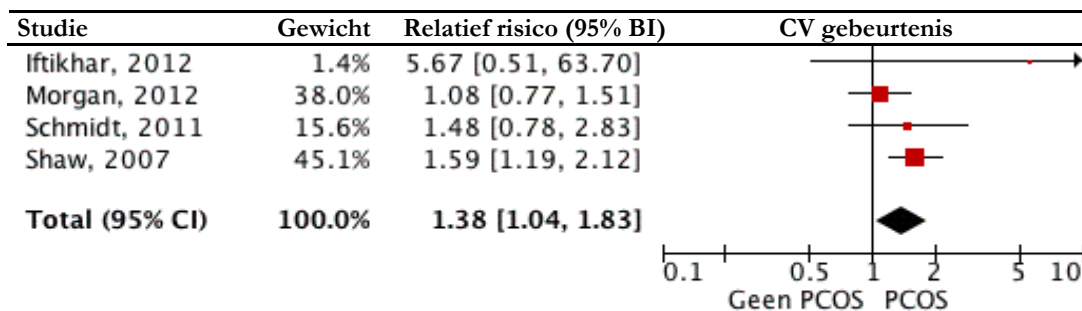
Uitgangsvraag 4.2.1.:

Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij een vrouw met polycysteus ovarium syndroom (PCOS)?

Er zijn zes onderzoeken naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling door de reviewers die geschikt werden geacht voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Iftikhar 2012; Lunde 2007; Morgan 2012; Schmidt 2011; Shaw 2007; Wild 2000). Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

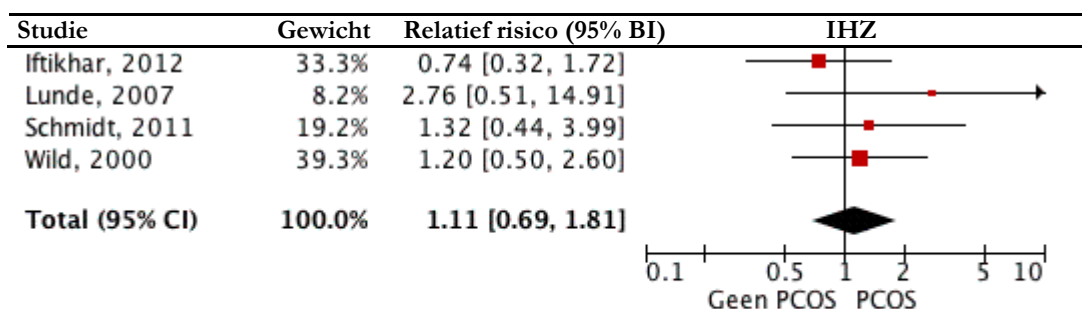
In tabel 4.2.1. (bijlage 4) staan risico's op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal cardiovasculaire (CV) gebeurtenis van bovengenoemde studies. Figuur 4.2.1., 4.2.2. en 4.2.3. zijn de forest plots voor respectievelijk CV gebeurtenis, ischemische hartziekten (IHZ) en beroerte bij vrouwen met PCOS vergeleken met vrouwen zonder PCOS. De forest plot in figuur 4.2.1. laat het licht verhoogde risico op een CV gebeurtenis bij vrouwen met PCOS zien ten opzichte van vrouwen zonder PCOS. De afzonderlijke relatieve risico's voor IHZ en beroerte zijn blijkens figuur 4.2.2. en 4.2.3. niet significant verhoogd.

Figuur 4.2.1: De kans op het krijgen van een CV gebeurtenis bij vrouwen met PCOS (in de voorgeschiedenis) ten opzichte van vrouwen zonder PCOS



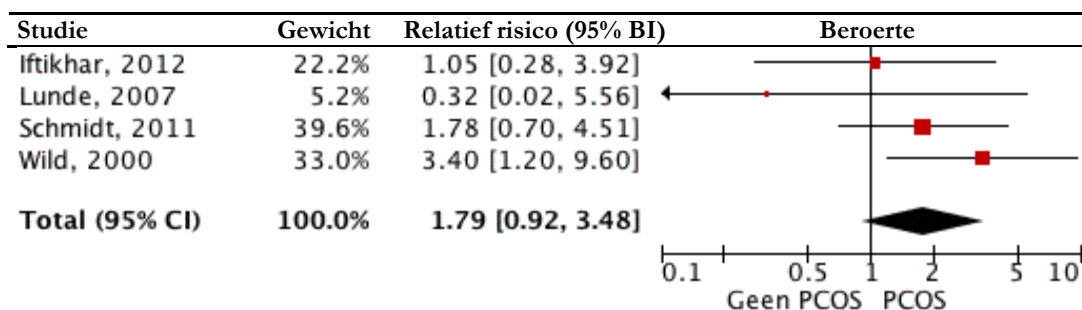
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.02$; $\text{Chi}^2 = 4.28$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.23$); $I^2 = 30\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.24$ ($P = 0.03$)

Figuur 4.2.2: De kans op het krijgen van een ischemische hartziekte (IHZ) bij vrouwen met PCOS (in de voorgeschiedenis) ten opzichte van vrouwen zonder PCOS



Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 2.15$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.54$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.44$ ($P = 0.66$)

Figuur 4.2.3: De kans op het krijgen van een beroerte bij vrouwen met PCOS (in de voorgeschiedenis) ten opzichte van vrouwen zonder PCOS



Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.07$; $\text{Chi}^2 = 3.47$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.32$); $I^2 = 14\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.72$ ($P = 0.09$)

Uitgangsvraag 4.2.2.

Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met polycysteus ovarium syndroom (PCOS)?

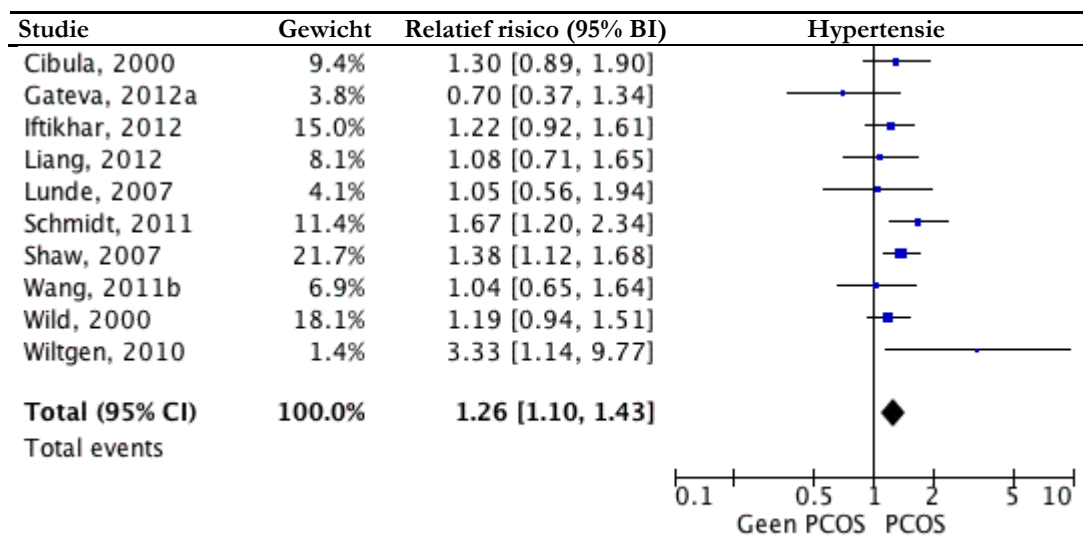
Er zijn 19 onderzoeken naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Chang 2011; Cibula 2000; Coksuer 2011; Gateva 2012a; Huang 2010; Hudecova 2011; Iftikhar 2012; Karabulut 2012; Liang 2012; Lunde 2007; Meyer 2012; Moran 2010; Morgan 2012; Rahmanpour 2012; Schmidt 2011; Shaw 2007; Wang 2011b; Wild 2000; Wiltgen 2010). Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

Hypertensie

Met de gehanteerde zoekstrategie zijn 10 studies gevonden (Cibula 2000; Gateva 2012a; Iftikhar 2012; Liang 2012; Lunde 2007; Schmidt 2011; Shaw 2008; Wang 2011b; Wild 2000; Wiltgen 2010) die het antwoord kunnen geven op de vraag of vrouwen met PCOS een verhoogd risico hebben op hypertensie. In tabel 4.2.2. (bijlage 4) en figuur 4.2.4. zijn de risico's weergegeven.

Over het algemeen hebben vrouwen met PCOS een iets hogere kans (RR 1.26, 95% BI 1.10-1.43) op hypertensie. Mogelijk dat obesitas een belangrijke factor is bij de verhoogde kans op hypertensie. Uit de studies die een correctie voor BMI uitvoerden (Wang 2011b, Wild 2000) of een gematchte obese controle populatie hadden (Gateva 2012a) blijkt geen verschil in RR voor hypertensie (tabel 4.2.5., bijlage 4). Vrouwen met PCOS blijken niet vaker antihypertensiva te gebruiken (Iftikhar 2012). Er is slechts één prospectieve cohortstudie die laat zien dat het risico op hypertensie bij vrouwen met PCOS 30% hoger ligt dan bij vrouwen zonder PCOS, maar in deze studie werd niet gecorrigeerd voor gewicht (Schmidt 2011).

Figuur 4.2.4: De kans op het ontwikkelen van hypertensie bij vrouwen met PCOS (in de voorgeschiedenis) ten opzichte van vrouwen zonder PCOS op basis van patiënten series en cohort

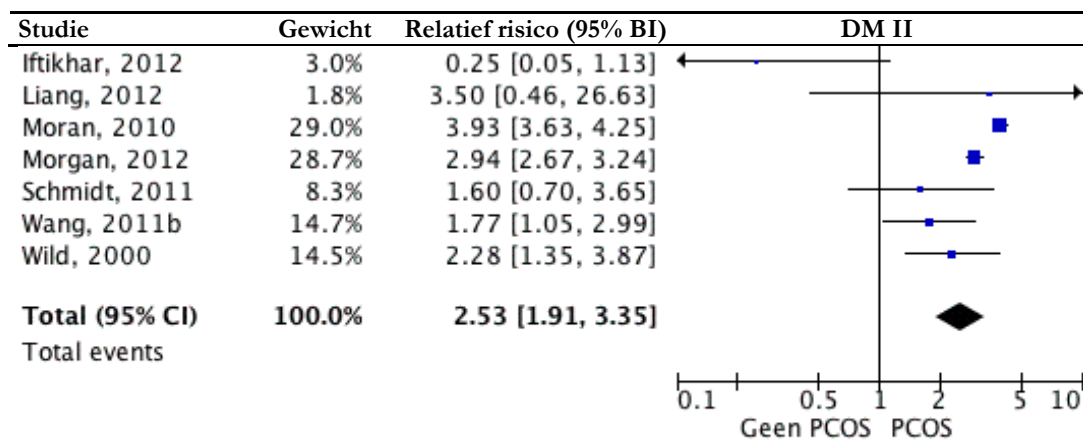


Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.01$; $\text{Chi}^2 = 11.79$, $\text{df} = 9$ ($P = 0.23$); $I^2 = 24\%$
 Test for overall effect: $Z = 3.40$ ($P = 0.0007$)

Diabetes mellitus type 2

Er zijn 11 onderzoeken, waarvan 1 meta analyse, en 10 cross-sectionele studies (Moran 2010; Hudecova 2011; Iftikhar 2012; Liang 2012; Lunde 2007; Morgan 2012; Schmidt 2011; Wang 2011b; Wild 2000; Wiltgen 2010; Gambineri 2012) naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers die geschikt lijken voor het beantwoorden van de vraag of vrouwen met PCOS een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (DM II). In tabel 4.2.3. (bijlage 4) en figuur 4.2.5. zijn de risico's weergegeven. Vrouwen met PCOS blijken 2.53 keer zo vaak (95% BI 1.91-3.35) DM II te ontwikkelen vergeleken met vrouwen zonder PCOS. Dit risico bleef gelijk indien er gecorrigeerd werd voor BMI.

Figuur 4.2.5: De kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (DM II) bij vrouwen met PCOS (in de voorgeschiedenis) ten opzichte van vrouwen zonder PCOS op basis van patiënten series en cohortonderzoeken



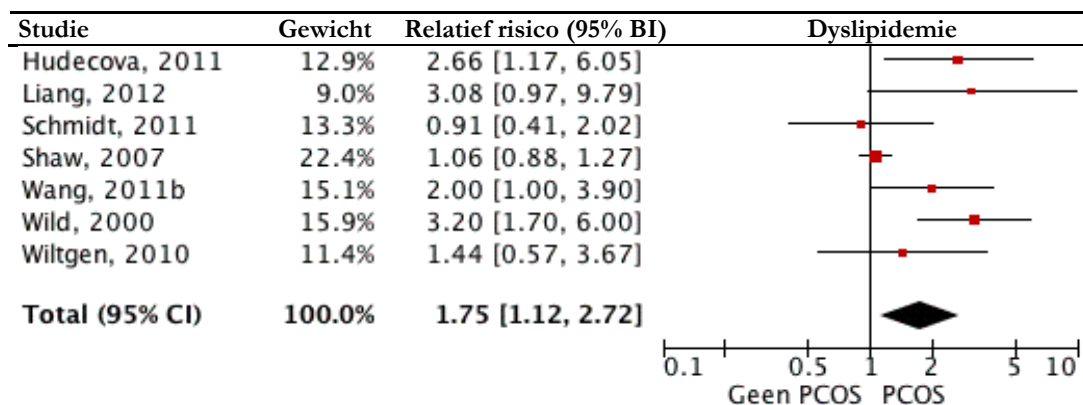
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.07$; $\text{Chi}^2 = 44.34$, $\text{df} = 6$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 86\%$
 Test for overall effect: $Z = 6.48$ ($P < 0.00001$)

Lipidenprofiel

Bij onze zoekstrategie zijn zeven studies (Hudecova 2011; Shaw 2008; Schmidt 2011; Wang 2011b; Liang 2012; Wild 2000; Wiltgen 2010) gevonden die het antwoord kunnen geven op de vraag of vrouwen met PCOS een verhoogd risico hebben op dyslipidemie. In tabel 4.2.5. (bijlage 4) en figuur 4.2.7. zijn de risico's weergegeven.

Uit de analyse blijkt dat er een licht verhoogd risico is (RR 1.75, 95% BI 1.12-2.72) op dyslipidemie bij vrouwen met PCOS. Met name het HDL cholesterol is lager bij vrouwen met PCOS terwijl de triglyceriden en het LDL cholesterol verhoogd zijn (Wild, 2011).

Figuur 4.2.6: De kans op het ontwikkelen van dyslipidemie bij vrouwen met PCOS (in de voorgeschiedenis) ten opzichte van vrouwen zonder PCOS op basis van patiënten series en cohortonderzoeken



Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.22$; $\text{Chi}^2 = 19.78$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.003$); $I^2 = 70\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.48$ ($P = 0.01$)

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: B	Vrouwen met PCOS hebben een licht verhoogd risico op fatale of niet fatale cardiovasculaire gebeurtenissen (RR 1.38, 95% BI 1.04-1.83) in vergelijking met vrouwen zonder PCOS (figuur 4.2.1). <i>Iftikbar 2012; Morgan 2012; Schmidt 2011; Shaw 2007</i>
Kwaliteit van bewijs: B	Vrouwen met PCOS hebben geen verhoogd risico op fataal of niet fataal ischemische hartziekte (RR 1.11, 95% BI 0.69-1.81) in vergelijking met vrouwen zonder PCOS (figuur 4.2.2.). <i>Iftikbar 2012; Lunde 2007; Schmidt 2011; Wild 2000</i>
Kwaliteit van bewijs: B	Vrouwen met PCOS hebben geen verhoogd risico op een fatale of niet fatale beroerte (RR 1.79, 95% BI 0.92-3.48) in vergelijking met vrouwen zonder PCOS (figuur 4.2.3.). <i>Iftikbar 2012; Lunde 2007; Schmidt 2011; Wild 2000</i>

Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met PCOS hebben een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van hypertensie (RR 1.26, 95% BI 1.10-1.43) in vergelijking met vrouwen zonder PCOS (figuur 4.2.4.). <i>Hudecova 2011; Liang 2012; Moran 2010; Wiltgen 2010</i>
Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met PCOS hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van type II diabetes mellitus (RR 2.53, 95% BI 1.91-3.35) in vergelijking met vrouwen zonder PCOS (figuur 4.2.5.). <i>Hudecova 2011; Iftikhar 2012; Liang 2012; Moran 2010; Morgan 2012; Schmidt 2011; Wang 2011b; Wild 2000; Wiltgen 2010</i>
Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met PCOS hebben een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van dyslipidemie (RR 1.75, 95% BI 1.12-2.72) in vergelijking met vrouwen zonder PCOS (figuur 4.2.6.). <i>Hudecova 2011; Shaw 2008; Schmidt 2011; Wang 2011; Liang 2012; Wild 2000; Wiltgen 2010</i>

Overwegingen

Bevijslast om de uitgangsvraag te beantwoorden

In de onderzochte cohorten werd gevonden dat het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen in patiënten met PCOS licht verhoogd is in vergelijking met vrouwen zonder PCOS. Het hogere risico op cardiovasculaire gebeurtenissen bij vrouwen met PCOS wordt met name bepaald door een hoger gecombineerd risico op CV gebeurtenissen maar niet specifiek door ischemische hartziekten of beroerte. Bij vrouwen met PCOS is er een hoger risico op DM II en hypertensie.

De werkgroep heeft systematisch de literatuur doorzocht (zie bijlage 5 voor verantwoording zoekstrategie). Studies met meer dan 10 PCOS vrouwen werden meegenomen, patiënt controle studies werden uitgesloten om potentiële overschatting (bias) van de gevonden risico's te vermijden. Op basis van funnelplots vonden wij geen aanwijzingen voor publicatiebias.

Zwakte van de huidige analyse

Op basis van de analyse kan alleen een uitspraak worden gedaan over de relatieve risico's van CV gebeurtenissen, ischemische hartziekte en beroertes bij PCOS patiënten. Absolute kansen kon de werkgroep niet berekenen. Tevens is in de verschillende studies wisselend omgegaan met correctie voor verschillende potentiële confounders en is de duur van de follow-up verschillend. Obesitas is een veel voorkomende confounder bij vrouwen met PCOS. Uit de huidige analyses blijkt dat niet alle studies hebben gecorrigeerd voor deze confounder en dat het dus onduidelijk is of obesitas een van de belangrijkste onderliggende factoren is die het verhoogde risico voor enkele eindpunten beïnvloedt. Potentieel zouden vrouwen met PCOS zonder overgewicht of obesitas een ander risico kunnen hebben dan PCOS vrouwen met overgewicht of obesitas.

De etnische diversiteit kan hier ook nog een rol bij spelen. Er zijn echter geen goede vergelijkende studies gedaan die het HVZ risico tussen verschillende etnische groepen hebben vergeleken.

Huidige analyse in perspectief van de overige internationale multidisciplinaire richtlijnen rondom PCOS en cardiovasculair/metabool risico (Fauser 2012; Teede 2011)

De ontwikkelaars van de bovengenoemde richtlijnen hebben geen overtuigend bewijs kunnen vinden voor een absoluut verhoogd cardiovasculair risico voor vrouwen met PCOS. Desalniettemin adviseren zij op basis van klinische consensus dat bij vrouwen met PCOS toch het risico op HVZ geïnventariseerd moet worden aan de hand van risicofactoren.

In dezelfde richtlijnen wordt, net als in de analyse voor deze richtlijn, een verhoogd risico gevonden voor het ontwikkelen van DM II. Er is niet naar bewijs gezocht aangaande de beste screeningsmethode voor detectie van DM II bij vrouwen met PCOS.

De aanbevelingen uit de Australische richtlijn wijken af van de aanbevelingen in deze richtlijn op grond van vrijwel hetzelfde bewijs. Dit kan te maken hebben met een andere visie op risicoscreening in Australië, de mate waarin onderliggende risicofactoren aanwezig zijn in de populatie (prevalentie van obesitas, roken, metabool syndroom, romp adipositas, weinig lichamelijke activiteit etc.). De ontwikkelaars van de Australische richtlijn hebben er voor gekozen om te adviseren bij vrouwen met PCOS het risico op HVZ wel te inventariseren. De belangrijkste overweging was dat door middel van screening meer informatie verkregen kan worden over de relaties tussen HVZ, DM II en PCOS. De werkgroep die de huidige richtlijn heeft ontwikkeld heeft echter besloten dat deze overweging zou moeten leiden tot meer wetenschappelijk onderzoek en niet tot een aanbeveling in een evidence based richtlijn.

De werkgroep heeft overwogen om voor vrouwen met PCOS wel screening op DM II te adviseren. Besloten werd om deze aanbeveling vooralsnog niet te geven, op grond van de volgende overwegingen. Ondanks het verhoogde risico op diabetes mellitus type 2 is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat vrouwen met PCOS een substantieel verhoogd risico op cardiovasculaire gebeurtenis hebben. Bovendien wordt PCOS vastgesteld bij de evaluatie van onvervulde kinderwens. Verreweg de meesten van deze vrouwen zullen, omdat PCOS goed behandelbaar is, zwanger worden. In de zwangerschap behoren vrouwen met PCOS gescreend te worden op zwangerschapsdiabetes (NVOG richtlijn diabetes mellitus en zwangerschap). Van de vrouwen met PCOS die zwanger worden ontwikkelt ongeveer 1 op 5 zwangerschapsdiabetes (De Wilde 2014). Zwangerschapsdiabetes is een belangrijke voorspeller van DM II. Daarom wordt in de NVOG richtlijn diabetes mellitus en zwangerschap geadviseerd om bij vrouwen die zwangerschapsdiabetes hebben gehad jaarlijks de glucosetolerantie te testen. De werkgroep verwacht daarom dat het overgrote merendeel van de vrouwen met PCOS die uiteindelijk DM II zullen ontwikkelen tijdig kan worden geïdentificeerd door het volgen van de adviezen in de NVOG richtlijn diabetes mellitus en zwangerschap.

Aanbevelingen

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met polycysteus ovarium syndroom is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Literatuur

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). (2004). *Hum.Reprod.*, 19(1), 41-47.

Chan, D. C., & Watts, G. F. (2011). Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert.Opin.Pharmacother.*, 12(1), 13-30.

Chang, A. Y., Ayers, C., Minhajuddin, A., Jain, T., Nurenberg, P., de Lemos, J. A. et al. (2011). Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in the Dallas heart study. *Clinical Endocrinology*, 74(1), 89-96.

Cibula, D., Cifkova, R., Fanta, M., Poledne, R., Zivny, J., & Skibova, J. (2000). Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum.Reprod.*, 15(4), 785-789.

Coksuer, H., Koplay, M., Oghan, F., Haliloglu, B., & Keskin, N. (2011). Evaluation of carotid wall thickness and vertebro-basilar system insufficiency in patients with obese polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*, 37(8), 997-1003.

Cussons, A. J., Watts, G. F., Burke, V., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., & Stuckey, B. G. (2008). Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum.Reprod.*, 23(10), 2352-2358.

Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R. et al. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil.Steril.*, 97(1), 28-38.

Gateva, A., & Kamenov, Z. (2012). Cardiovascular Risk Factors in Bulgarian Patients with Polycystic Ovary Syndrome and/or Obesity. *Obstetrics & Gynecology International*, 2012, 306347.

Huang, J., Ni, R., Chen, X., Huang, L., Mo, Y., & Yang, D. (2010). Metabolic abnormalities in adolescents with polycystic ovary syndrome in south China. *Reproductive Biology & Endocrinology*, 8, 142.

Hudecova, M., Holte, J., Olovsson, M., Larsson, A., Berne, C., & Sundstrom-Poromaa, I. (2011). Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up. *Fertility & Sterility*, 96(5), 1271-1274.

Iftikhar, S., Collazo-Clavell, M. L., Roger, V. L., St, S. J., Brown, R. D., Jr., Cha, S. et al. (2012). Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Netherlands Journal of Medicine*, 70(2), 74-80.

Karabulut, A., Yaylali, G. F., Demirlenk, S., Sevket, O., & Acun, A. (2012). Evaluation of body fat distribution in PCOS and its association with carotid atherosclerosis and insulin resistance. *Gynecological Endocrinology*, 28(2), 111-114.

Liang, S. J., Liou, T. H., Lin, H. W., Hsu, C. S., Tzeng, C. R., & Hsu, M. I. (2012). Obesity is the predominant predictor of impaired glucose tolerance and metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 91(10), 1167-1172.

Lunde, O., & Tanbo, T. (2007). Polycystic ovary syndrome: a follow-up study on diabetes mellitus, cardiovascular disease and malignancy 15-25 years after ovarian wedge resection. *Gynecological Endocrinology*, 23(12), 704-709.

Meyer, M. L., Malek, A. M., Wild, R. A., Korytkowski, M. T., & Talbott, E. O. (2012). Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 18(2), 112-126.

Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A., & Norman, R. J. (2010). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. [Review] [123 refs]. *Human Reproduction Update*, 16(4), 347-363.

Morgan, C. L., Jenkins-Jones, S., Currie, C. J., & Rees, D. A. (2012). Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), 3251-3260.

Rahmanpour, H., Jamal, L., Mousavinasab, S. N., Esmailzadeh, A., & Azarkhish, K. (2012). Association between polycystic ovarian syndrome, overweight, and metabolic syndrome in adolescents. *Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology*, 25(3), 208-212.

Schmidt, J., Landin-Wilhelmsen, K., Brannstrom, M., & Dahlgren, E. (2011). Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(12), 3794-3803.

Shaw, L. J., Bairey Merz, C. N., Azziz, R., Stanczyk, F. Z., Sopko, G., Braunstein, G. D. et al. (2008). Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 93(4), 1276-1284.

Teede, H. J., Misso, M. L., Deeks, A. A., Moran, L. J., Stuckey, B. G., Wong, J. L. et al. (2011). Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med.J.Aust.*, 195(6), S65-112.

Wang, E. T., Calderon-Margalit, R., Cedars, M. I., Daviglus, M. L., Merkin, S. S., Schreiner, P. J. et al. (2011). Polycystic ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 66(5), 285-287.

Wild, S., Pierpoint, T., McKeigue, P., & Jacobs, H. (2000). Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 52(5), 595-600.

de Wilde, M.A., Veltman-Verhulst, S.M., Goverde, A.J., Lambalk, C.B., Laven, J.S., Franx, A., Koster, M.P., Eijkemans, M.J., Fauser, B.C. (2014). Preconception predictors of gestational diabetes: a

multicentre prospective cohort study on the predominant complication of pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.*,29(6),1327-1336

Wiltgen, D., & Spritzer, P. M. (2010). Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility & Sterility*, 94(6), 2493-2496.

4.3 Primair ovariële insufficiëntie (POI)

Uitgangsvragen:

- 4.3.1. Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij vrouwen met primair ovariële insufficiëntie?
- 4.3.2. Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met primair ovariële insufficiëntie?
- 4.3.3. Beïnvloedt het gebruik van hormoonsuppletie therapie bij patiënten met primair ovariële insufficiëntie het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen?

Inleiding

Primair ovariële insufficiëntie (POI) is de uitval van de ovariële functie voor het 40e levensjaar na het optreden van de menarche waarbij tweemaal een follikelstimuleren hormoon (FSH) gehalte > 40 IU/L gemeten is en er sprake is van een amenorrhoe die langer dan 6 maanden bestaat (Coulam 1982, Vos 2010). Het gevolg van POI is enerzijds de uitval van de voortplantingsfunctie en anderzijds de afname van de hormonale productie van het ovarium. De aandoening wordt gekenmerkt door een secundaire hypergonadotrope hypo-oestrogene oligo- of amenorroe (Rebar 1982). De incidentie neemt toe met de leeftijd: POI treft 1:1000 vrouwen onder de 30 jaar en neemt dan toe tot 1:100 onder de 40 jaar (Coulam 1986). Bij 10% van de vrouwen met een secundaire amenorroe is de oorzaak POI (Moreas Ruehsen 1967). De etiologie is divers, zo kunnen immunologische en genetische factoren een rol spelen maar bij 90% van de vrouwen met POI wordt geen duidelijke oorzaak gevonden (Nelson 2009).

Gezondheidsproblemen geassocieerd met POI kunnen zijn: sterk verminderde vruchtbaarheid en indien niet behandeld met hormonale suppletie overgangsklachten en osteoporose.

De werkgroep van deze richtlijn heeft alleen een analyse gedaan voor 'spontane' POI en niet voor de POI die ontstaat op basis van chirurgische menopauze zoals na bilaterale salpingo ovariectomie (BSO); hiervoor is een andere richtlijn in bewerking, getiteld *Richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom, Integraal Kanker Centrum Nederland*.

Samenvatting van de literatuur

Inclusie criteria:

Voor inclusie in de meta-analyse moesten de onderzoeken voldoen aan de volgende criteria:

1. Origineel artikel;
2. Prospectief cohort;
3. Beschikbaarheid informatie leeftijd menopauze < 40 jaar;
4. Inclusie > 10 individuen met menopauze < 40 jaar;

5. Cardiovasculaire ziekten, ischemische hartziekten en beroertes prospectief als uitkomst vastgelegd;
6. Follow-up tenminste 3 jaar;
7. Volwassen populatie;
8. Indicatie van het aantal betrokken vrouwen of aantal persoonsjaren en het aantal of percentage cardiovasculaire gebeurtenissen in verschillende categorieën leeftijd menopauze.

Onderzoeken met patiënten series werden uitgesloten. Indien meerdere publicaties van dezelfde onderzoekspopulatie beschikbaar waren werd onderzoek geïncludeerd dat de meest gedetailleerde informatie over blootstelling en uitkomst bevatte.

Uitgangsvraag 4.3.1:

Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij vrouwen met primair ovariële insufficiëntie?

Er zijn tien onderzoeken naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers die voldoen aan de criteria voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Baba 2010; Choi 2010; Cooper 1998; Gallagher 2011; Hong 2007; Hu 1999; Jacobsen 1999; Jacobsen 2004; Lokkegaard 2006; van der Schouw 1996). Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

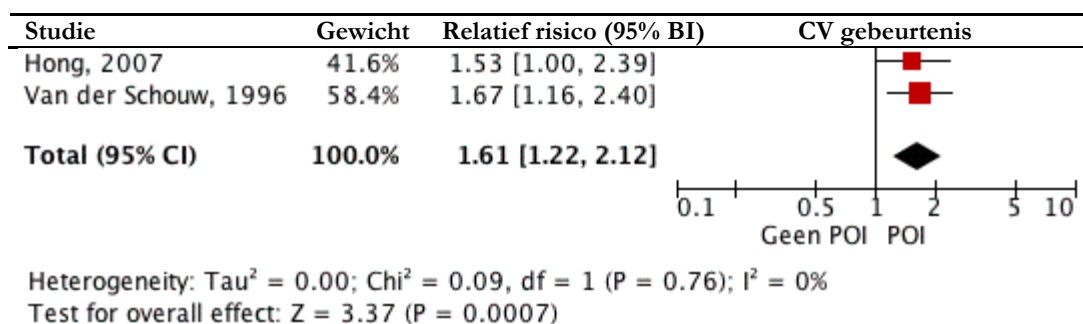
Het betrof tien prospectieve cohortstudies met in totaal 190 588 vrouwen en een follow-up duur van 4-37 jaar waarin 9440 cardiovasculaire gebeurtenissen plaatsvonden. De cohorten waren afkomstig uit 7 landen (één Japans cohort, twee Koreaanse cohorten, drie cohorten uit USA, één Nederlands, één Noors, één Deens cohort, één Chinees cohort). In deze onderzoeken werden vrouwen met POI geïdentificeerd en werd het cardiovasculair risico vergeleken met een referentiegroep. Voor de referentiegroep werden verschillende leeftijdscategorieën voor 'normale' menopauze aangehouden (>45 jaar, 45-49 jaar, 49-51 jaar, ≥50 jaar en 50-54 jaar). In tabel 4.3.1. (bijlage 4) staan de risico's op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal cardiovasculaire gebeurtenis van bovengenoemde studies. In figuur 4.3.1., 4.3.2. en 4.3.3. zijn de forest plots te vinden voor respectievelijk cardiovasculaire (CV) gebeurtenissen, ischemische hart- en vaatziekten (IHZ) en beroerte (fataal en niet fataal). Negen onderzoeken werden gevonden via de literatuursearch. Additionele informatie werd verkregen van een extra Nederlands cohort waarbij chirurgische en natuurlijke menopauze gecombineerd werden gerapporteerd. Na correspondentie met de auteur konden de data van de POI vrouwen separaat worden geanalyseerd van de chirurgische menopauze voor de leeftijd van 40 jaar en worden toegevoegd aan de analyses van mortaliteit ten gevolge van cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit ten gevolge van ischemische hartziekten (van der Schouw 1996).

Cardiovasculaire (CV) gebeurtenis

In één cohortstudie (Hong et al. 2007) werd het risico op alle cardiovasculaire gebeurtenissen van vrouwen met POI vergeleken met een referentiegroep van vrouwen met een menopauze op 45-49 jaar. Het cohort bestaat uit het Zuid-Koreaanse Kangwha cohort waarin mannen en vrouwen boven de 55 jaar werden geïncludeerd met als doel het beoordelen van risicofactoren voor verschillende doodsoorzaken in een populatie bestaande uit ouderen. Het risico op totale cardiovasculair gebeurtenissen van vrouwen met POI (n=198) werd vergeleken met de referentiegroep vrouwen met een menopauzale leeftijd tussen 45 en 49 jaar (n=1.023). Vrouwen die (in het verleden) rookten zijn uitgesloten van de analyse. Het risico op overlijden ten gevolge van cardiovasculaire ziekten totaal (HVZ volgens ICD 10-code 100-199) was gecorrigeerd HR: 1.53 (95% BI: 1.00-2.39). Het totaal aantal gebeurtenissen in dit onderzoek was 27 voor de vrouwen met POI.

Een tweede cohortstudie betrof een Nederlands cohort, het zogenaamde 'Dom cohort' met 12.115 vrouwen in de leeftijd tussen 50-65 jaar die werden vervolgd gedurende 20 jaar met een gemiddelde follow-up van 16 jaar, met als doel de invloed van menopauze leeftijd te onderzoeken op cardiovasculaire sterfte (van der Schouw 1996). Na correspondentie met de auteur kon de groep vrouwen die een POI hadden worden onderscheiden van de vrouwen met een chirurgische menopauze voorafgaande aan het 40ste levensjaar. De totale groep vrouwen met natuurlijke menopauze in dit cohort was 9.861. Het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen in de POI vrouwen werd vergeleken met de referentiegroep van vrouwen met de leeftijd van menopauze boven >51 jaar. De doodsoorzaak werd nagevraagd bij de huisarts (van der Schouw 1996). Vrouwen die hormoonsubstitutie therapie (HST) gebruikten werden geëxcludeerd. De HR op overlijden aan CVZ bij POI vrouwen was 1.67 (95% BI: 1.16-2.40). Het totaal aantal gebeurtenissen in de POI groep was 33.

Figuur 4.3.1: De kans op het krijgen van een CV gebeurtenis bij vrouwen met POI ten opzichte van vrouwen zonder POI



Ischemische hartziekten

In zes studies was het krijgen van een myocardinfarct als uitkomstmaat bij vrouwen met POI opgenomen (Cooper 1998; Gallagher 2011; Hong 2007; Hu 1999; Jacobsen 1999; Lokkegaard 2006). Hong et al., Jacobsen et al. en Lokkegaard et al. beschreven een significant hoger risico op ischemische hartziekten bij vrouwen met de menopauze voor het 40e levensjaar (zie tabel 4.3.1., bijlage 4). De gerapporteerde relatieve risico's lagen tussen de 1.50 en 8.77.

Het cohort van Hong et al. (2007) is eerder in dit hoofdstuk beschreven bij het onderdeel 'alle cardiovasculaire gebeurtenissen'. Kort samengevat betreft het een cohort waarin het risico op overlijden ten gevolge van ischemische hartziekten bij vrouwen met POI vergeleken wordt met dat bij vrouwen met een menopauze leeftijd tussen 45 en 49 jaar. In dit cohort werd gecorrigeerd voor HST gebruik. De gecorrigeerde HR was: 8.77 (95% BI: 2.7-37.16). Het totale aantal gebeurtenissen was 4 in de POI groep.

In het prospectieve cohort van Cooper et al (1998) heeft men Amerikaanse vrouwen uit het NHANES cohort (n = 2.562) die tussen de 50 en 86 jaar oud waren, gevolgd met een gemiddelde follow-up duur van 4 jaar. Het aantal POI vrouwen betrof 115. In dit cohort werd gecorrigeerd voor het gebruik van HST.

In dit onderzoek werd gevonden dat vrouwen met POI een HR van 1.5 (95% BI: 0.67-3.36) hadden voor het krijgen van ischemische hartziekten ten opzichte van de referentiegroep. Het aantal gebeurtenissen in de POI groep was 7.

Gallagher et al (2011) heeft gebruik gemaakt van een cohort van 267.400 vrouwen die werkzaam zijn in de textiel industrie in Shanghai, China. Er is gekeken naar mortaliteit ten gevolge van ischemische hartziekten (IHZ) en beroerte in relatie tot verschillende reproductieve stoornissen, waaronder POI. Aantal persoonsjaren van POI vrouwen betrof 16.029 jaren. De follow up is gemeld in persoonsjaren was 2.565.433, omgerekend 10 jaar. In dit cohort was het gebruik van HST onbekend.

Gallagher et al. vond dat vrouwen met POI geen verhoogd risico hadden (HR 1.1, 95% BI: 0.52-2.34) op ischemische hartziekten vergeleken met de referentiegroep van vrouwen met menopauze 50-54 jaar. Het aantal vrouwen met POI dat een ischemische hartziekte kreeg was 7.

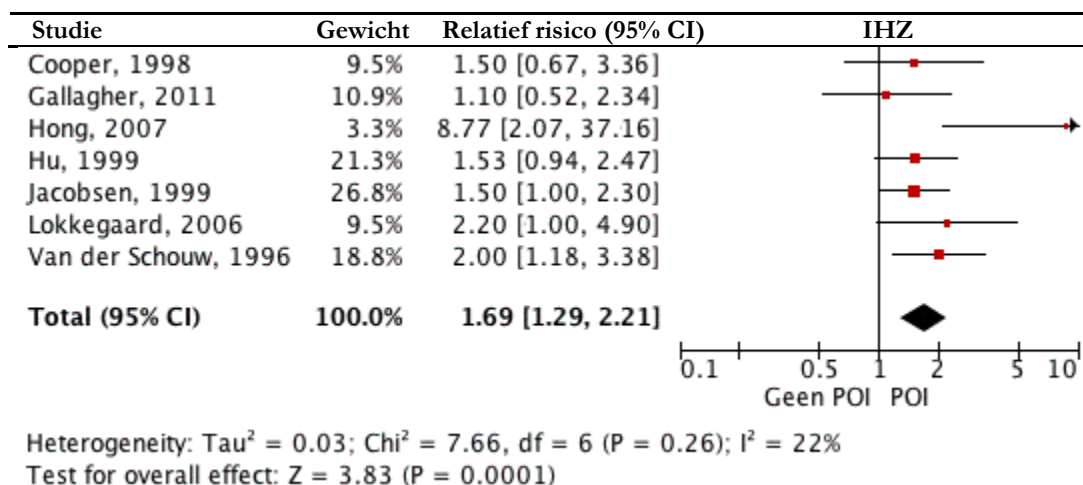
Jacobsen et al. (1999) heeft de data van het Adventist Health Study cohort gebruikt en gekeken naar mortaliteit ten gevolge van IHZ. Uit het cohort zijn 5.279 vrouwen geïdentificeerd met een natuurlijke menopauze leeftijd tussen de 35 en 60 jaar. Vrouwen die al bekend waren met een myocardinfarct werden geëxcludeerd. Vrouwen met POI werden vergeleken met vrouwen met een menopauze leeftijd tussen de 49 en 51 jaar. In dit onderzoek werd gevonden dat het risico op IHZ

verhoogd was in vrouwen met POI vergeleken met de referentiegroep (HR 1.5, 95% BI: 1.0-2.3). Het aantal gebeurtenissen in de POI groep was 30.

Lokkegaard et al. (2006) heeft in een prospectief cohort gekeken of het risico op een myocardinfarct bij Deense vrouwen met een spontane menopauze onder de 40 jaar (n = 96) hoger is dan voor vrouwen met een menopauze boven de 45 jaar (n = 5.973). Hij vond een HR van 2.2 (95% BI: 1.0-4.9). Het aantal gebeurtenissen in POI groep was 9.

Van der Schouw et al. (1996) hebben in het bovengenoemde 'Dom Cohort' ook het risico op fatale ischemische hartziekten onderzocht. De HR op fatale ischemische hartziekte en sterfte bij POI was 2.00 (95% BI: 1.18-3.38). Het aantal gebeurtenissen in de POI groep was 16.

Figuur 4.3.2.: De kans op het krijgen van IHZ bij vrouwen met POI ten opzichte van vrouwen zonder POI



Beroerte

In zeven studies heeft men gekeken naar het risico op een beroerte bij vrouwen met POI (Baba 2010; Choi 2005; Cooper 1998; Gallagher 2011; Hong 2007; Hu 1999; Jacobsen 2004). Geen van de studies rapporteerde een statistisch significant hoger risico op een beroerte bij vrouwen met POI ten opzichte van vrouwen zonder POI (zie tabel 4.3.1., bijlage 4). De gerapporteerde relatieve risico's lagen tussen de 0.51 en 1.56. In een subanalyse van Hong werd bij vrouwen ouder dan 80 jaar een verhoogd risico gevonden op beroerte (HR 2.29, 95% BI: 1.20-4.36) .

Baba et al. (2010) bestudeerde in een cohort Japanse vrouwen (N=2.215) de relatie tussen menopauze leeftijd en de incidentie van beroerte. In dit cohort zijn zowel vrouwen met een natuurlijke als

chirurgische menopauze meegenomen, maar er is een subgroepanalyse uitgevoerd op de patiënten met een natuurlijke menopauze leeftijd voor 40 jaar (n=44). De gemiddelde leeftijd bij inclusie was 61.0 jaar en de follow-up was 10.8 jaar. In dit cohort was het gebruik van hormoonsubstitutie therapie (HST) onbekend. De gecorrigeerde HR was 0.51 (95% BI: 0.07-3.78) voor alle soorten beroerte (bloedig en ischemisch) en was 0.94 (95% BI: 0.12-7.07) voor ischemische beroerte vergeleken met de referentiegroep die een menopauze had tussen 50-54 jaar (n=1.963). Het aantal gebeurtenissen was 1 in de vrouwen met POI.

Choi et al. (2005) heeft in een cohort bestaande uit Koreaanse vrouwen ouder dan 65 jaar (n=5.731) onderzoek gedaan naar het verband tussen beroerte en leeftijd van natuurlijke menopauze (POI: N=84). De referentiegroep had een menopauze leeftijd tussen 50-54 jaar (n= 2.555) en de gemiddelde follow-up was 27.936 persoonsjaren, omgerekend 6 jaar. In dit cohort was het gebruik van HST een exclusie criterium. De gecorrigeerde HR voor alle soorten beroerte was 1.25 (95% BI: 0.39-3.95) bij een aantal gebeurtenissen van 3 bij de groep met POI en voor ischemische beroerte 0.78 (95% BI: 0.12-6.34.) met een aantal events van 1 voor POI.

Cooper (1998), eerder beschreven in onderdeel 'ischemische hartziekten', vergelijkt vrouwen met POI met een referentiegroep van vrouwen met menopauze ≥ 50 jaar. De gecorrigeerde HR voor mortaliteit door beroerte was 0.80 (95% BI: 0.19-3.41) met het aantal gebeurtenissen van 2 in de POI groep.

Gallagher et al. (2011), eerder beschreven in het onderdeel 'ischemische hartziekten' vond een HR van 1.18 (95% BI: 0.68 -2.05) voor ischemische beroerte met 13 event in de POI groep. Bloedige beroerte kwam met 30 gebeurtenissen in de POI groep uit op een HR van 1.21 (95% BI: 0.84-1.75), hierbij had de referentiegroep een menopauze leeftijd tussen 50-54 jaar. (n=46.961).

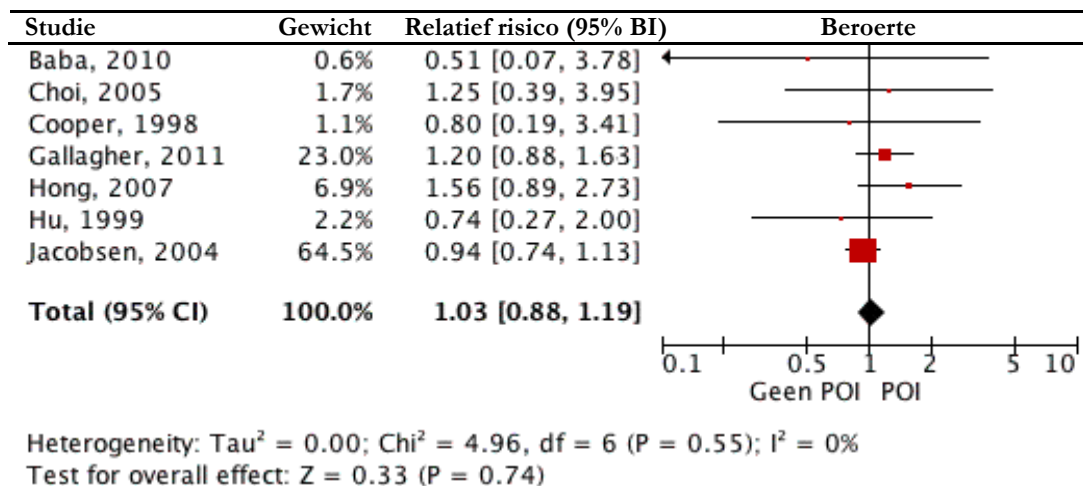
Het cohort van Hong et al. (2007) is reeds eerder beschreven in dit hoofdstuk. Voor de beschrijving wordt verwezen naar het algemene stuk over cardiovasculaire gebeurtenissen. Kort samengevat werd in dit cohort het risico op overlijden ten gevolge van beroerte bij vrouwen met POI vergeleken met dat van vrouwen met een menopauze leeftijd tussen 45 en 49 jaar. In dit cohort werd gecorrigeerd voor HST gebruik. Het HR voor aantal beroertes in vrouwen met POI betrof 1.56 (95% BI: 0.89-2.73) (n=16) vergeleken met 1.023 controles, waarbij 72 beroertes optraden. De gemiddelde follow-up bedroeg 15.8 jaar.

Hu et al. (1999) heeft in het 'Nurses' Health study' bestaande uit 35.616 vrouwelijke verpleegkundigen gekeken naar de relatie tussen leeftijd van natuurlijke menopauze met IHZ en CVA. In dit cohort was

het gebruik van HST een exclusie criterium. Het gecorrigeerde RR voor alle vormen van beroerte was 0.74 (95% BI: 0.27-2.0). Voor ischemische en bloedige beroertes was de RR niet te berekenen vanwege te weinige incidenten (n= 0, respectievelijk 1, met 3 niet nader gespecificeerd). De referentieleeftijd voor menopauze was 50-54 jaar. De follow-up bedroeg 354.326 persoonsjaren, omgerekend 18 jaar.

In het Noorse cohort (N=19.731) van Jacobsen et al. (2004) is gekeken naar de relatie tussen leeftijd van natuurlijke menopauze en beroerte. In totaal zijn er 3.561 vrouwen overleden aan de gevolgen van een CVA in een follow-up periode van 20 jaar (1961-1997). In dit cohort was het gebruik van HST onbekend. Het gecorrigeerde HR voor POI vrouwen was 0.94 (95% BI: 0.79-1.11) bij een aantal events van 157. Er is in de publicatie geen onderscheid in verschillende soorten beroerte. De referentie leeftijd voor natuurlijke menopauze was 50-52 jaar (n = 1.520).

Figuur 4.3.3: De kans op het krijgen van een beroerte bij vrouwen met POI ten opzichte van vrouwen zonder POI



Uitgangsvraag 4.3.2:

Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met primair ovariële insufficiëntie?

Er zijn drie onderzoeken naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Choi 2005; Knauff 2008; Senoz 1996). Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

Hypertensie

Choi et al. (2005) heeft naast het verband tussen beroerte en leeftijd van natuurlijke menopauze ook gekeken naar de prevalentie van hypertensie in een cohort bestaande uit Koreaanse vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 69.8 jaar (± 5.5). Van de 84 vrouwen met POI had 14.3% hypertensie, dit in vergelijking met 12.3% van de 2.555 vrouwen met een natuurlijke menopauze tussen de 50 en 54 jaar. Dit was niet significant verschillend (RR 1.16; 95% BI: 0.68-1.98).

Diabetes Mellitus type 2

Choi et al. (2005) heeft naar de prevalentie van diabetes mellitus type 2 (DM II) gekeken. Van de vrouwen met POI had 9.4% DM II en van de vrouwen met een menopauze tussen de 50 en 54 jaar 8.1%. Dit was niet significant verschillend (RR 1.32; 95% BI: 0.70-2.49).

Dyslipidemie

Knauff et al. (2008) heeft in 90 vrouwen met POI het lipidenprofiel vergeleken met 198 nog fertiele vrouwen. De gemiddelde leeftijd was dan ook 33.8 versus 30.3 jaar respectievelijk in de POI en controlegroep. Vrouwen die binnen 6 weken voor het bloedonderzoek hormoonsubstitutie gebruikten werden geëxcludeerd. Na correctie voor leeftijd, BMI en roken bleek de triglyceriden concentratie in vrouwen met POI significant verhoogd ten opzicht van de controlegroep (mean difference: 0.17 log mmol/L (95% BI: 0.06-0.29)).

Senoz et al. heeft 3 groepen met elkaar vergeleken: respectievelijk vrouwen met POI (n=41; gemiddelde leeftijd 33 jaar), menopauze op normale leeftijd (n=30, gemiddelde leeftijd 53 jaar) en in fertiele levensfase (n=15, gemiddelde leeftijd 27 jaar). Er werd geen verschil gevonden in de waarden van de triglyceriden. Met betrekking tot het cardiovasculaire risico waren de totaal cholesterol, HDL-cholesterol en LDL-cholesterol concentratie significant gunstiger in vrouwen in de fertiele levensfase.

Uitgangsvraag 4.3.3:

Beïnvloedt het gebruik van hormoonsubstitutie therapie bij patiënten met primair ovariële insufficiëntie het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen?

Wat de invloed van hormoonsubstitutie therapie (HST) is op het cardiovasculaire risico in vrouwen met POI is niet op te maken uit de bestudeerde cohortonderzoeken. Twee onderzoeken excludeerden vrouwen die HST gebruikten (Choi 2005, Hu 1999); in drie onderzoeken was het gebruik van HST onbekend (Baba 2010, Gallagher 2011, Hong 2007); één onderzoek was verricht voordat HST werd voorgeschreven (Jacobsen 2004); één onderzoek corrigeerde voor HST gebruik (Cooper 1998) en

twee onderzoeken verrichtten separate analyses voor vrouwen die wel en geen HST gebruikten (Jacobsen 1999 en Lokkegaard 2006). In deze onderzoeken werd geen verschil in cardiovasculair risico gezien bij vrouwen die wél en geen HST gebruikten. In de studie van Jacobsen was het HR op IHZ 1.7 (95% BI: 1.0–2.8) voor POI vrouwen die geen HST gebruikt hadden versus een HR van 1.5 (95% BI: 1.0–2.3) voor alle vrouwen met POI. In de studie van Lokkegaard werd geen effect gevonden van het gebruik van HST in de groep vrouwen met een spontane ‘vroege menopauze’ (< 45 jaar), terwijl er een beschermend effect van HST gezien werd bij de chirurgisch geïnduceerde ‘vroege menopauze’.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met POI door natuurlijke menopauze voor de leeftijd van 40 jaar hebben een verhoogd risico (RR 1.61, 95% BI 1.22-2.12) op sterfte ten gevolge van cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met vrouwen zonder POI (figuur 4.3.1.). <i>Hong 2007; van der Schoonw 1996</i>
Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met POI door natuurlijke menopauze voor de leeftijd van 40 jaar hebben een licht verhoogd risico (RR 1.64, 95% BI: 1.19-2.26) op een fatale of niet fatale ischemische hartziekte in vergelijking met vrouwen zonder POI (figuur 4.3.3.). <i>Cooper 1998; Gallagher 2011; Hong 2007; Hu 1999; Jacobsen 1999; Lokkegaard 2006</i>
Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met POI hebben geen verhoogd risico om een fatale of niet fatale beroerte (bloedig en ischemisch) te krijgen (RR: 1.03; 95% BI: 0.88-1.19) ten opzichte van vrouwen zonder POI (figuur 4.3.2.). <i>Baba 2010; Choi 2005; Cooper 1998; Gallagher 2011; Hong 2007; Hu 1999; Jacobsen 2004</i>

Kwaliteit van bewijs: B	Er is onvoldoende onderzoek verricht om een uitspraak te doen of het risicoprofiel op hart en vaatziekten verschilt tussen vrouwen met en zonder POI. <i>Choi 2005; Knauff 2008; Senoz 1996</i>
------------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: A2	Er is onvoldoende onderzoek verricht om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van hormoonsuppletie therapie (HST) op het risico van HVZ bij vrouwen met POI. <i>Cooper 1998; Hong 2007; Jacobsen 1999; Lokkegaard 2006</i>
-------------------------------------	---

Overwegingen

In de onderzochte cohorten werd gevonden dat het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen in patiënten met POI hoger is vergeleken met referentie groep vrouwen die een menopauze kregen op op 40 jarige leeftijd of daarboven. . Het hogere risico op cardiovasculaire gebeurtenissen bij vrouwen met POI wordt met name bepaald door een hoger risico op ischemische hartziekten. Bij POI vrouwen lijkt er geen hoger risico op beroerte. Het gevonden verband wordt ondersteund door wetenschappelijk bewijs dat zogenaamde 'vroeg menopauze' leidt tot hogere cardiovasculaire risico's (van der Schouw 1996). De leeftijd van de menopauze in de referentiegroep in deze onderzoeken verschilt echter; daarnaast is POI vaak gedefinieerd als menopauze < 40 jaar, dus subanalyses voor vrouwen met POI onder 35 of jonger konden niet verricht worden. Het is daarom niet mogelijk een analyse te verrichten om na te gaan of er een 'leeftijd-effect' relatie is tussen leeftijd menopauze en risico op hart- en vaatziekten in de geanalyseerde literatuur. De gemiddelde leeftijd ten tijde van het krijgen van een beroerte in de Europese database ligt rond de 75 – 80 jaar. . De geanalyseerde studies in deze richtlijn hebben een beperkte follow-up duur waardoor een mogelijk effect van POI op het risico op beroerte niet kon worden gevonden.

Sterkte van de huidige analyse

Er werden geen aanwijzingen voor publicatiebias gevonden op basis van funnelplots.

Zwakte van de huidige analyse

Op grond van de gemaakte analyse kan alleen een uitspraak worden gedaan over de relatieve risico's van HVZ, IHZ en beroerte bij POI patiënten. Omdat er geen individuele data analyse kon worden verricht kan er geen uitspraak worden gedaan over het absolute risico op HVZ, IHZ en beroerte. De onderzoeken zijn verricht in cohorten die verschillen wat betreft duur van de follow-up, in- en

exclusie criteria en de mate waarin is gecorrigeerd voor confounding factoren. Een zekere mate van heterogeniteit is aanwezig in de subanalyse van de Aziatische populaties met als eindpunt IHZ. Er is zeer weinig onderzoek verricht naar risicofactoren voor HVZ bij vrouwen met POI. Dit maakt dat er geen uitspraken gedaan kunnen worden of deze verhoogd zijn in de POI groep.

Etnische diversiteit

In de huidige analyse van de literatuur kon een subgroepanalyse worden gemaakt voor Westerse en Aziatische vrouwen met POI. Er werden vier onderzoeken gepubliceerd over Aziatische populaties en vijf over Westerse populaties. Er werd geen verschil in risico gevonden wat betreft beroerte en POI tussen Aziatische en Westerse populaties. Wat betreft ischemische hartziekten waren er slechts twee onderzoeken verricht in Aziatische populaties die significante heterogeniteit vertoonden en waarbij het gepoolde risico niet significant verhoogd was in POI vrouwen. In de Westerse vrouwen was geen heterogeniteit gezien tussen de onderzoeken en was in POI vrouwen wel significant verhoogd risico op ischemische hartziekten gezien. Verschil in de relatie van POI met cardiovasculaire gebeurtenissen tussen verschillende andere etnische groepen is niet uitgesloten.

Effect van behandeling met oestrogensubstitutie

De meeste vrouwen met POI zullen HST voorgeschreven krijgen vanwege het risico op osteoporose, climacteriële klachten en/of vaginale droogheid. Wat de invloed van HST is op het cardiovasculaire risico in vrouwen met POI is niet op te maken uit de bestudeerde cohortonderzoeken.

Patiëntenperspectief

Vrouwen met POI hebben vaak vragen over verlies van vruchtbaarheid en vroegtijdige veroudering door het verlies van de hormoonproductie door de ovaria. De semantiek van de ‘vroegge menopauze’ draagt hier negatief aan bij. Gezien de lage incidentie en de afwezigheid van een POI-patiëntenvereniging voelen ze zich vaak onbegrepen. Het toegenomen risico op HVZ zou onderdeel moeten zijn van een zorgvuldige counseling waarbij met name de *empowerment* van de patiënt ten aanzien van de bevordering van eigen gezondheid (stoppen met roken, gewichtsinterventie bij adipositas) op de voorgrond zou kunnen staan (Lloyd-Jones 2010). Op basis van de huidige analyse is geen preventief effect gevonden van het gebruik van oestrogensubstitutie therapie op de kans op HVZ, IHZ en beroerte in het latere leven.

In de huidige patiëntfolder prematuur ovarieel falen (POF, NVOG) staat vermeld dat de kans op hart- en vaatziekten iets groter is bij vrouwen met POF en dat het risico niet verminderd wordt door gebruik van hormoonsubstitutie therapie. Deze folder kan worden aangepast met de uitkomsten van de huidige analyse.

Aanbevelingen

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met primair ovariële insufficiëntie is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Literatuur

Baba, Y., Ishikawa, S., Amagi, Y., Kayaba, K., Gotoh, T., & Kajii, E. (2010). Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women. *Menopause*, 17(3), 506-510.

Choi, S. H., Lee, S. M., Kim, Y., Choi, N. K., Cho, Y. J., & Park, B. J. (2005). Natural menopause and risk of stroke in elderly women. *J.Korean Med.Sci.*, 20(6), 1053-1058.

Cooper, G. S., & Sandler, D. P. (1998). Age at natural menopause and mortality. *Ann.Epidemiol.*, 8(4), 229-235.

Coulam CB (1982). Premature gonadal failure. *Fertil Steril.* 38(6):645-55.

Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF(1986). Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 67(4):604-6.

Donald M. Lloyd-Jones et al. (2010). Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction : The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and beyond *Circulation* 121:586-613

Gallagher, L. G., Davis, L. B., Ray, R. M., Psaty, B. M., Gao, D. L., Checkoway, H. et al. (2011). Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China. *Int.J.Epidemiol.*, 40(6), 1510-1518.

Hong, J. S., Yi, S. W., Kang, H. C., Jee, S. H., Kang, H. G., Bayasgalan, G. et al. (2007). Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas*, 56(4), 411-419.

Hu, F. B., Grodstein, F., Hennekens, C. H., Colditz, G. A., Johnson, M., Manson, J. E. et al. (1999). Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Archives of Internal Medicine*, 159(10), 1061-1066.

Jacobsen, B. K., Knutsen, S. F., & Fraser, G. E. (1999). Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 52(4), 303-307.

- Jacobsen, B. K., Heuch, I., & Kvale, G. (2004). Age at natural menopause and stroke mortality: cohort study with 3561 stroke deaths during 37-year follow-up. *Stroke*, 35(7), 1548-1551.
- Knauff, E. A., Westerveld, H. E., Goverde, A. J., Eijkemans, M. J., Valkenburg, O., van Santbrink, E. J. et al. (2008). Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause*, 15(5), 919-923.
- Lokkegaard, E., Jovanovic, Z., Heitmann, B. L., Keiding, N., Ottesen, B., & Pedersen, A. T. (2006). The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas*, 53(2), 226-233.
- de Moraes-Ruchsen M, Jones GS (1967). Premature ovarian failure. *Fertil Steril.* ;18(4):440-61.
- Nelson L.M. (2009). Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med* 360:606-14.
- Rebar RW, Erickson GF, Yen SSC (1982). Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 37:35-41.
- Senoz, S., Direm, B., Gulekli, B., & Gokmen, O. (1996). Estrogen deprivation, rather than age, is responsible for the poor lipid profile and carbohydrate metabolism in women. *Maturitas*, 25(2), 107-114.
- van der Schouw Y, van der Graaf Y, Steyerberg E, Eijkemans J, Banga J (1996). Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 347: 714–18.
- de Vos M., Devroey P., Fauser B.C. (2010). Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 376: 911-921

4.4 Herhaalde miskraam

Uitgangsvragen:

- 4.4.1 Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij vrouwen met 2 of meer miskramen in de voorgeschiedenis?
- 4.4.2 Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met 2 of meer miskramen in de voorgeschiedenis?

Inleiding

Miskramen zijn een vaak voorkomende complicatie van de zwangerschap. Per zwangerschap is de geschatte kans op een miskraam 10 tot 15% en de kans neemt met de leeftijd van de vrouw toe (tot > 50% bij 42 jaar) (Nybo-Andersen 2000). Herhaalde miskraam wordt in Nederland gedefinieerd als twee doorgemaakte miskramen maar internationaal hanteert men de definitie van drie opeenvolgende miskramen. In Nederland spreekt men van een miskraam wanneer een zwangerschap eindigt voor een zwangerschapsduur van 16 weken gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie. De WHO-definitie luidt: de expulsie van een embryo of foetus (inclusief lege vruchtzak en mola) met een gewicht van 500 gram of minder (overeenkomend met ongeveer 20-22 weken). De incidentie van herhaalde miskramen ligt rond 3% indien men uitgaat van 2 miskramen en 1% als men uitgaat van 3 opeenvolgende miskramen (Regan 2000). De mogelijke lange termijn effecten van miskramen op de gezondheid van de vrouw zijn nog niet opgehelderd. Aangenomen wordt dat de oorzaak van (herhaalde) miskramen heterogeen is. Een hypothese is dat afwijkende vascularisatie van de trofoblast / placenta leidt tot een miskraam. Deze vasculaire afwijkingen worden in verband gebracht met aangeboren en verworven trombofilieën die zowel geassocieerd zijn met het krijgen van miskramen (Empson 2005) als met HVZ. Echter harde gegevens over deze eindpunten in vrouwen met een verleden van herhaalde miskramen zijn niet voorhanden. Of vrouwen die herhaalde miskramen hebben doorgemaakt ook later in het leven een ongunstig risicoprofiel voor HVZ hebben is derhalve onduidelijk. Dit hoofdstuk vat de bestaande literatuur samen en beschrijft de bewijsvoering voor het al dan niet bestaan van een verhoogd cardiovasculair (CV) risico bij vrouwen met doorgemaakte herhaalde miskramen.

Samenvatting van de literatuur

Uitgangsvraag 4.5.1:

Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij vrouwen met 2 of meer miskramen in de voorgeschiedenis?

Er zijn vijf onderzoeken uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers naar voren gekomen die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Bertuccio 2007; Gallagher 2011;

Kharazmi 2011; Smith 2003; Winkelstein 1964). Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

Het betrof cohortonderzoeken en patiënten series. In de cohortonderzoeken werden vrouwen met herhaalde miskramen in de voorgeschiedenis (wisselend gedefinieerd, zowel 2 of meer miskramen als 3 of meer opeenvolgende miskramen) vergeleken met vrouwen zonder een miskraam in de voorgeschiedenis, met als uitkomst fatale en niet fatale CV gebeurtenissen. In tabel 4.4.1a. (bijlage 4) staan de hazard ratio's (HR) op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal cardiovasculaire (CV) gebeurtenis van bovengenoemde cohortstudies.

De studies met patiënten series betroffen klinische patiënten met een myocardinfarct (MI) in vergelijking met vrouwen met een andere ziekenhuisopname indicatie, hierin hun reproductieve verleden vergelijkend (o.a. miskramen). In tabel 4.4.1b. (bijlage 4) staan de relatieve risico's van de patiënt-controle studies op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal cardiovasculaire gebeurtenis. In figuur 4.4.1., 4.4.2. en 4.4.3. zijn de forest plots te vinden voor respectievelijk ischemische hartziekte (IHZ) van cohortonderzoeken, patiënten series en beroerte.

Cardiovasculaire gebeurtenis

Gallagher (2011) heeft in een groot cohort bestaande uit 267.400 Chinese vrouwen werkzaam in de textielindustrie onderzoek gedaan naar de effecten van reproductieve factoren op HVZ, zie tabel 4.4.1a voor de uitkomsten betreffende sterfte door ischemische hartziekten (IHZ) en ischemische of bloedige beroerte. De verschillen in sterfte door IHZ en ischemische of bloedige beroerte tussen vrouwen met herhaalde miskramen (>2) en zonder miskramen waren niet statistisch significant. De follow-up van deze studie was 20 jaar en de mediane leeftijd bij start was 43 jaar.

Het EPIC cohort van Kharazmi (2011) van 11.518 vrouwen liet na een follow-up van gemiddeld 10.8 jaar een significant verhoogd risico op een myocardinfarct zien bij vrouwen met meer dan 3 miskramen in de voorgeschiedenis (zie tabel 4.1.1a, bijlage 3) vergeleken met vrouwen zonder miskramen. Het aantal beroertes (ischemisch en bloedig) was in de studie te laag om een verschil aan te kunnen tonen.

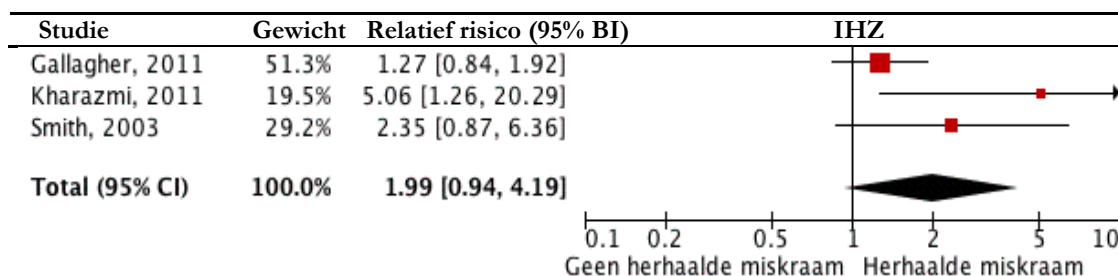
Smith (2003) heeft in een populatie cohort van 129.920 vrouwen uit Schotland een niet significante relatie laten zien tussen (herhaalde) miskramen en myocardinfarct op latere leeftijd, zie tabel 4.4.1a. De follow-up was 20 jaar. In deze studie werd onderscheid gemaakt in 'geen' (0), 1-2 en ≥ 3 miskramen. Alleen indien werd gekeken naar ≥ 1 miskraam in vergelijking met geen miskramen was er een significante relatie, echter dit was geen uitgangsvraag voor de werkgroep CVRM. Bovendien zijn

in deze studie alleen vrouwen geïnccludeerd die tenminste 1 levend geboren kind hadden. Vrouwen met herhaalde miskraam zonder levend geboren kinderen zijn in deze studie niet geïnccludeerd.

Bertuccio (2007) heeft drie Italiaanse case-control studies samengevoegd waarin 609 vrouwen met een eerste niet fataal acuut myocardiinfarct (MI) vergeleken zijn met 1.106 vrouwen die opgenomen waren in het ziekenhuis voor een acute niet cardiovasculaire ziekte. In de MI groep waren 58 vrouwen (9.5%) met 2 of meer miskramen in de voorgeschiedenis, voor de controle groep was dit aantal 100 (9.0%) (OR 0.92; 95% CI 0.62-1.38). Er is gecorrigeerd voor meerdere cardiovasculaire risicofactoren (tabel 4.4.1b, bijlage 3).

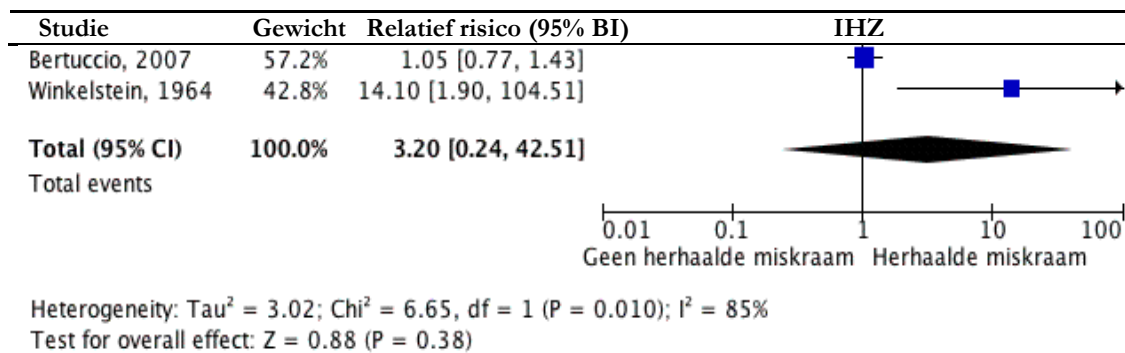
Winkelstein (1964) heeft in een patiëntcontrole onderzoek postmenopauzale vrouwen die in één ziekenhuis in de VS opgenomen waren met atherosclerotische hartziekten (n=59) vergeleken met vrouwen die voor een andere reden in het ziekenhuis opgenomen waren en geen atherosclerotische hartziekten hadden (n=64), zie tabel 4.4.1b. (bijlage 3). Zij rapporteerden een significante associatie met eerdere herhaalde miskramen. Het betreft een kleine groep met een breed betrouwbaarheidsinterval.

Figuur 4.4.1: De kans op het krijgen van ischemische hartziekte (IHZ) bij vrouwen met herhaalde miskraam ten opzichte van vrouwen zonder herhaalde miskraam (cohortonderzoeken)

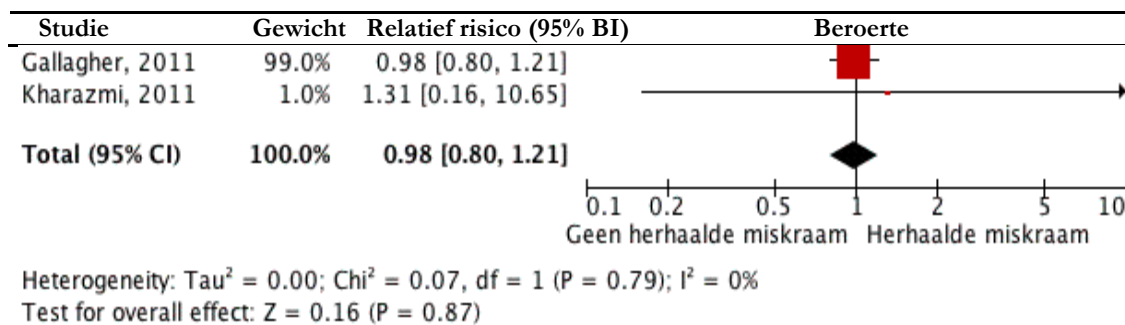


Heterogeneity: $\tau^2 = 0.24$; $\chi^2 = 4.34$, $df = 2$ ($P = 0.11$); $I^2 = 54\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.81$ ($P = 0.07$)

Figuur 4.4.2: De kans op het krijgen van ischemische hartziekte (IHZ) bij vrouwen met herhaalde miskraam ten opzichte van vrouwen zonder herhaalde miskraam (patiënten series)



Figuur 4.4.3: De kans op het krijgen van een beroerte bij vrouwen met herhaalde miskraam ten opzichte van vrouwen zonder herhaalde miskraam (cohortonderzoeken)



Uitgangsvraag 4.5.1:

Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met 2 of meer miskramen in de voorgeschiedenis?

Uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers is geen onderzoek naar voren gekomen dat geschikt lijkt voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met herhaalde miskramen lijken geen verhoogd risico op een fataal of niet fataal ischemische hartziekte te hebben (RR 1.99, 95% BI: 0.94-4.19) in vergelijking met vrouwen zonder miskramen in de voorgeschiedenis (figuur plot 4.4.1). <i>Gallagher 2011; Kharazmi 2011; Smith 2003</i>
---	--

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met herhaalde miskraam hebben geen verhoogd risico op een fataal of niet fataal cerebrovasculair incident (RR 0.98, 95% BI: 0.80-1.21) in vergelijking met vrouwen zonder miskramen in de voorgeschiedenis (figuur 4.4.3). <i>Gallagher 2011; Kharazmi 2011</i>
---	---

Overwegingen

Definities van *herhaalde miskraam* verschillen tussen studies waardoor studies niet altijd goed te vergelijken zijn. In Nederland wordt 2 of meer miskramen aangehouden als definitie en deze is gebruikt voor de huidige richtlijn. Mogelijk als de internationale definitie van herhaalde miskramen (≥ 3 opeenvolgende miskramen) was aangehouden zou er een specifiekere uniformere groep zijn ontstaan waardoor er wellicht minder heterogeniteit in de resultaten wordt gezien. Echter over deze ‘meer zuivere’ groep zijn onvoldoende studies voorhanden. Om een eenduidig antwoord te geven op de uitgangsvraag is dus verder onderzoek nodig.

Etiologie

Herhaalde miskraam heeft een heterogene etiologie. De meest voorkomende oorzaak van miskramen is een (chromosomale) afwijking aan het embryo. Dit wordt in de klinische setting meestal niet onderzocht. Of het verloren embryo (of zwangerschap) een normaal of afwijkend karyogram had zal meestal niet bekend zijn, ook niet bij de onderzoekers van de gevonden cohorten en patiëntcontrole onderzoeken. Met het toenemen van de maternale leeftijd neemt de kans op een chromosomaal afwijkende foetus toe waardoor er een verhoogde kans is dat de zwangerschap eindigt in een miskraam. Een vrouw die op oudere leeftijd herhaalde miskramen doormaakt, meest waarschijnlijk als gevolg van een afwijkende foetus, zal mogelijk een ander risicoprofiel hebben dan jonge vrouwen die herhaalde miskramen hebben bij een normaal aangelegde foetus met een normaal karyogram. Dat het hebben van een miskraam op basis van een afwijkend karyotype bij de foetus een voorspeller is voor latere cardiovasculaire gebeurtenissen lijkt onwaarschijnlijk. Hiervoor is in de studies echter niet gecorrigeerd.

Herhaalde miskramen zijn daarnaast geassocieerd met verworven en aangeboren trombofilie. In de bestaande onderzoekscohorten is niet bekend welke vrouwen trombofilie, hyperhomocysteinemie of een andere aanwijsbare oorzaak voor de herhaalde miskraam hadden. Deze hemostatische en metabole stoornissen hebben ook een associatie met CV gebeurtenissen en of deze onderliggende stoornis(sen) een oorzaak is voor beide aandoeningen is mogelijk. Er zijn geen prospectieve studies gedaan naar CV gebeurtenissen bij herhaalde miskramen.

Ethniciteit

De grootste cohortstudie meegenomen in deze richtlijn is van Gallagher en bestond uit Chinese vrouwen. Aziatische cohorten hebben een lagere a priori kans op HVZ dan andere ethniciteiten en daarmee een lagere kans om een verschil aan te tonen tussen vrouwen met en zonder herhaalde miskraam. Het is mogelijk dat de gevonden resultaten niet gelden voor andere ethniciteiten.

Patiëntenperspectief

De kans op cardiovasculaire gebeurtenissen in de toekomst 'leeft' niet bij vrouwen die herhaalde miskraam hebben doorgemaakt. Het is op dát moment niet een item dat zij missen in de zorg en de counseling.

Aanbevelingen

Gelet op het niet toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met herhaalde miskraam in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Literatuur

Bertuccio, P., Tavani, A., Gallus, S., Negri, E., & La, V. C. (2007). Menstrual and reproductive factors and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 134(1), 67-72.

Empson, M., Lassere, M., Craig, J., & Scott, J. (2005). Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, (2), CD002859.

Gallagher, L. G., Davis, L. B., Ray, R. M., Psaty, B. M., Gao, D. L., Checkoway, H. et al. (2011). Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China. *Int.J.Epidemiol.*, 40(6), 1510-1518.

Kharazmi, E., Dossus, L., Rohrmann, S., & Kaaks, R. (2011). Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg). *Heart*, 97(1), 49-54.

Nybo Andersen, A. M., Wohlfahrt, J., Christens, P., Olsen, J., & Melbye, M. (2000). Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*, 320(7251), 1708-1712.

Regan, L., & Rai, R. (2000). Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.*, 14(5), 839-854.

Smith, G. C., Pell, J. P., & Walsh, D. (2003). Spontaneous loss of early pregnancy and risk of ischaemic heart disease in later life: retrospective cohort study. *BMJ*, 326(7386), 423-424.

Winkelstein, W., Jr., & Rekate, A. C. (1964). Age trend of mortality from coronary artery disease in women and observations on the reproductive patterns of those affected. *Am.Heart J.*, 67, 481-488.

4.5 Vroeggeboorte

Uitgangsvragen:

- 4.5.1. Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis voor vrouwen met één vroeggeboorte in de voorgeschiedenis?
- 4.5.2. Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis voor vrouwen met meerdere vroeggeboortes in de voorgeschiedenis?
- 4.5.3. Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis?

Inleiding

Vroeggeboorte wordt gedefinieerd als een bevalling voor een zwangerschapsduur van 37 complete weken. Spontane vroeggeboorte vóór 37 weken komt voor bij ongeveer 8% van de zwangerschappen en vroeggeboorte vóór 35 weken bij ongeveer 4% van de zwangerschappen in Nederland (Droog 2005; Stichting Perinatale Registratie Nederland 2005; PRN data Grote Lijnen 1999 – 2012). Deze vrouwen hebben ook een verhoogd risico op vroeggeboorte bij volgende zwangerschappen (15-30%) (Kristensen 2006). Vroeggeboorte houdt verband met verhoogde perinatale sterfte en morbiditeit. Tevens lijkt er bij de moeder een hoger risico te zijn op het later ontwikkelen van een cardiovasculaire gebeurtenis. Mogelijk neemt dit risico nog toe bij meer zwangerschappen die eindigen met vroeggeboorte of in combinatie met andere zwangerschapscomplicaties. In dit hoofdstuk zijn bovenstaande uitgangsvragen onderzocht.

Uitgangsvraag 4.5.1:

Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis voor vrouwen met één vroeggeboorte in de voorgeschiedenis?

Er zijn elf onderzoeken naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Bonamy 2011; Catov 2007; Catov 2010; Hastie 2011; Irgens 2001; Lykke 2010a en 2010b; Pell 2003; Smith 2000 en 2001; Wikstrom 2005) Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

Het betrof grote cohortonderzoeken waarin vrouwen met een vroeggeboorte, wisselend gedefinieerd als een partus voor de 36 of 37 weken amenorroeduur, werden vergeleken met vrouwen met een a terme partus (≥ 37 weken). In tabel 4.5.1. (bijlage 3) staan de risico's op het krijgen van een fataal en/of niet fataal cardiovasculaire (CV) ziekte of gebeurtenis van de bovengenoemde studies. In alle

onderzoeken gaat het voor zover bekend om spontane vroeggeboortes en is in de analyses gecorrigeerd voor zwangerschapsgerelateerde complicaties zoals pre-eclampsie.

Cardiovasculaire gebeurtenis

In vijf studies was het krijgen van een CV gebeurtenis een uitkomstmaat (Bonamy 2011, Catov 2007, Irgens 2001, Lykke 2010b, Smith 2000). In tabel 4.5.1 (bijlage 4) worden de bovengenoemde studies beschreven met een CV gebeurtenis als uitkomstmaat. In figuur 4.5.1 zijn de betreffende hazard ratio's weergegeven als relatieve risico's in een forest plot.

Bonamy (2011) heeft in een groot cohortonderzoek onder 923.686 vrouwen in Zweden bij alle primigravida met een eenling zwangerschap gekeken naar het optreden van de eerste cardiovasculaire gebeurtenis (ischemische hartziekte, cerebrovasculair accident, hartfalen). In tabel 4.5.1 (bijlage 4) staan de risico's op een CV gebeurtenis opgedeeld in verschillende zwangerschapsduur intervallen. Van belang is dat deze studie ook heeft gecorrigeerd voor roken van de moeder tijdens de zwangerschap. Er is tevens gekeken naar de risico's bij verschillende vroeggeboorte intervallen en de mate van laag geboortegewicht (small for gestational age, SGA). Voor elk zwangerschapsinterval neemt het risico op een CV gebeurtenis toe.

Catov (2007) heeft in een Amerikaans cohort onderzocht welke risicofactoren aanwezig zijn veel jaren na een vroeggeboorte en hoe deze verband houden met een CV gebeurtenis. Van de 466 vrouwen die tussen 1997 en 1998 tussen de 70 en 79 jaar oud waren, waren er 27 bevallen vóór een amenorroedeuur van 37 weken (tabel 4.5.1, bijlage 4). Vrouwen met een vroeggeboorte in het verleden hadden een verhoogde kans van 2.85 op een CV gebeurtenis.

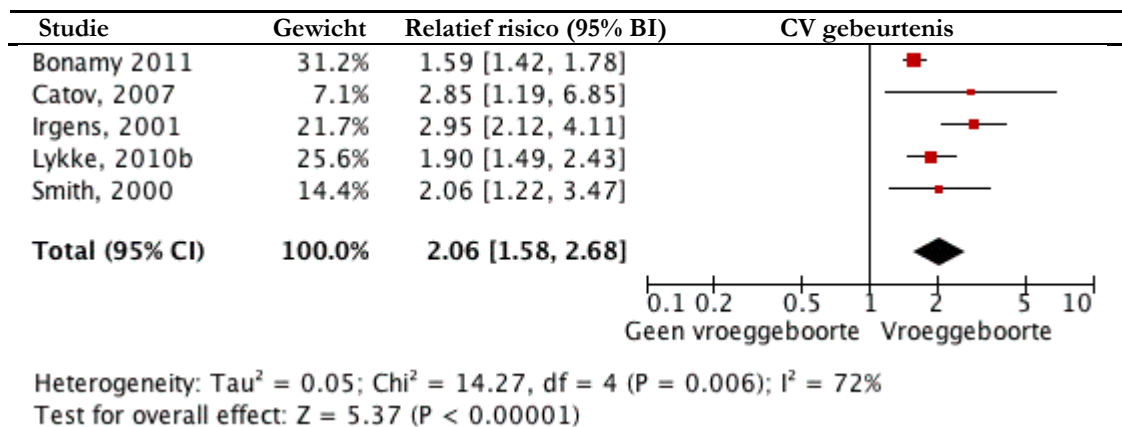
Dezelfde auteurs hebben in een ander cohort samengesteld uit alle eenlinggeboortes in de periode 1973-1983 in Denemarken de hypothese onderzocht of er een relatie bestaat tussen vroeggeboorte of herhaalde vroeggeboorte en CV gebeurtenissen (Catov, 2010). Van de 427.765 vrouwen waren er 26.588 voor de 37 weken bevallen (6,2%). Het risico op het ontwikkelen van een CV gebeurtenis was 1.18 na een vroeggeboorte. Dit was na exclusie van vrouwen met doorgemaakte pre-eclampsie, geboortegewicht onder de 10^e percentiel (small for gestational age = SGA) en diabetes gravidarum. Het risico op sterfte aan een CV gebeurtenis was 1.70 na een vroeggeboorte (tabel 4.5.1, bijlage 4). Deze verhoogde hazard ratio's blijven significant voor alle zwangerschapsduren onder de 37 weken (tabel 4.5.1, bijlage 3). Dit cohort is opgenomen in het grotere cohort van Lykke (2010b) en deze is daarom niet apart meegenomen in de forest plot.

In een Noors cohort bestaande uit 626.272 moeders bevallen van hun eerste kind in de periode 1967 tot 1992 heeft men gekeken naar de mortaliteit ten gevolge van CV gebeurtenissen en beroerte in relatie tot zwangerschapscomplicaties (Irgens, 2001). Bij de 26.018 vrouwen met een vroeggeboorte (geen pre-eclampsie) werd een verhoogd risico gevonden voor zowel een CV gebeurtenis (HR 2.95) als een beroerte (HR 1.91), te zien in tabel 4.5.1 (bijlage 4).

Lykke (2010b) onderzocht in een Deens cohort 782.287 vrouwen die tussen 1978 en 2007 bevielden van hun eerste kind. De onderzoekers rapporteerden een risico op overlijden ten gevolge van een CV gebeurtenis van 1,9 voor vrouwen met een vroeggeboorte in het verleden (zie tabel 4.5.1, bijlage 4).

Smith (2000) vond in een Finns cohort van 3.706 vrouwen met een geboorte tussen 1954 en 1965 een risico op een fataal CV gebeurtenis van 2.06 voor vrouwen met een vroeggeboorte in het verleden. (tabel 4.5.1, bijlage 4).

Figuur 4.5.1: De kans op het krijgen van een CV gebeurtenis bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt



Ischemische hartziekten (IHZ)

In vijf studies was IHZ een uitkomstmaat (Hastie 2011, Smith 2001, Lykke 2010a, Wikstrom 2005, Nardi 2006). Hastie (2011) omvat het cohort van Smith (2001) dus deze laatste wordt niet meegenomen in de berekening. In de forest plot van figuur 4.5.2 zijn de betreffende hazard ratio's weergegeven als relatieve risico's voor het krijgen van een fatale en niet fatale IHZ van bovengenoemde studies. Nardi 2006 wordt niet in de forest plot meegenomen omdat deze als enige een patiëntcontrole onderzoek is.

Hastie (2011) heeft enkele Schotse databases gekoppeld. Alle vrouwen die bevielden in Schotland van hun eerste kind tussen 1969 en 2007 werden gekoppeld aan de oorzaak van overlijden (tot 2007).

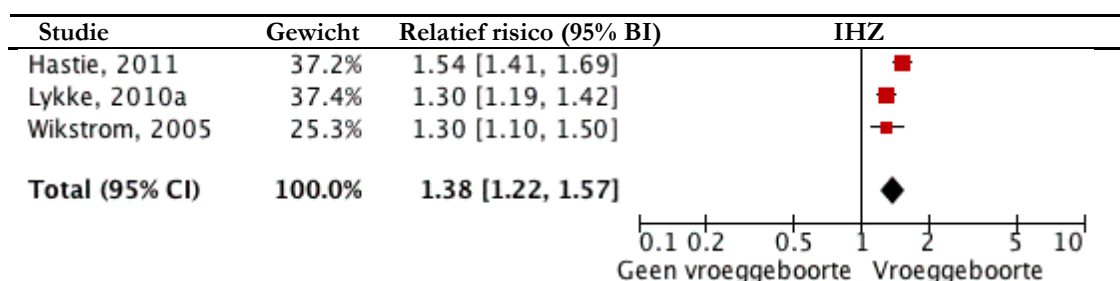
Van de 750.350 vrouwen waren 29.965 geïdentificeerd met spontane vroeggeboortes. Het risico voor deze vrouwen was 2.14 voor fatale- en 1.46 voor niet fatale IHZ (figuur 4.5.2) in vergelijking met vrouwen met een a terme geboorte. Smith (2001) gebruikte een deel van dit cohort en is daarom niet apart in de forest plot en berekeningen meegenomen.

Lykke (2010a) onderzocht in een Deens cohort 782.287 vrouwen die tussen 1978 en 2007 bevielen van hun eerste kind. Na een eerste vroeggeboorte was er een verhoogde kans op niet fatale IHZ met een HR tussen de 1.3 en 1.6, afhankelijk van de termijn van vroeggeboorte, zie tabel 4.5.1 (bijlage 4) en figuur 4.5.2.

Wikstrom (2005) heeft in een Zweeds cohort van 403.550 vrouwen die hun eerste kind kregen tussen 1973 en 1982 onderzocht of vrouwen met een vroeggeboorte een hoger risico hadden op fatale en niet fatale IHZ. Vrouwen met een vroeggeboorte hadden een risico van 1.3 op het krijgen van een fatale en niet fatale IHZ (tabel 4.5.1, bijlage 4).

Nardi (2006) heeft een patiëntcontrole onderzoek uitgevoerd in een prospectief onderzoek naar risicofactoren voor kanker bij 98.997 Franse vrouwen geboren tussen 1925 en 1950. De 109 vrouwen met vroeggeboorte (≤ 8 maanden, ≤ 36 weken) van hun eerste kind hadden een risico van 2.09 op het krijgen van een IHZ vergeleken met 395 vrouwen die a terme waren bevallen van hun eerste kind (tabel 4.5.1, bijlage 4). Correctie voor CV risicofactoren (hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes, roken, BMI) veranderde het risico op IHZ niet. Er was geen informatie over het voorkomen van pre-eclampsie.

Figuur 4.5.2: De kans op het krijgen van ischemische hartziekten (IHZ) bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.01$; $\chi^2 = 7.59$, $df = 2$ ($P = 0.02$); $I^2 = 74\%$
 Test for overall effect: $Z = 5.13$ ($P < 0.00001$)

Beroerte

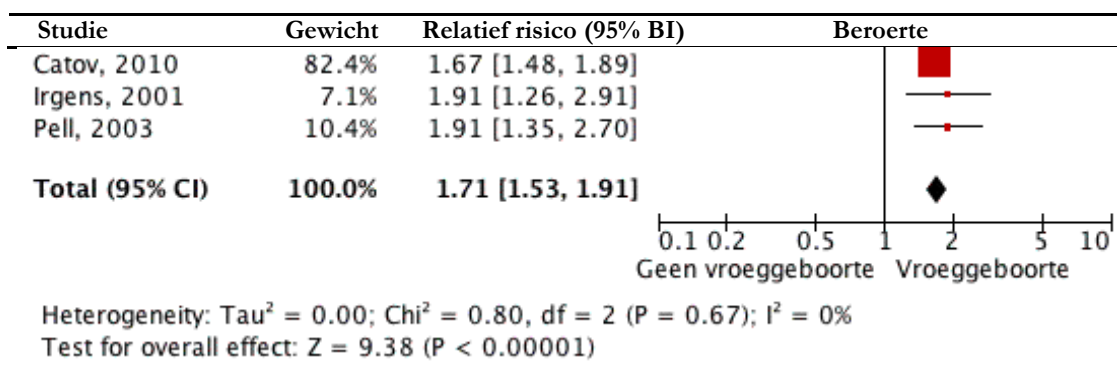
In drie studies was beroerte een uitkomstmaat (Catov 2010, Pell 2003, Irgens 2001). In de forest plot van figuur 4.5.3 zijn de risico's vermeld voor het krijgen van een fatale en niet fatale beroerte van bovengenoemde studies.

Catov (2010, zie eerdere beschrijving) heeft in een Deens cohort een HR op het ontwikkelen van een beroerte gevonden van 1.67 na een vroeggeboorte (tabel 4.5.1, bijlage 4 en forest plot 4.5.3). Dit was na exclusie van vrouwen met doorgemaakte pre-eclampsie, geboortegewicht onder de 10^e percentiel (small for gestational age) en diabetes gravidarum. Deze verhoogde risico's blijven significant voor alle zwangerschapsduren onder 37 weken.

Pell (2003) vond in een Schots cohort van 119.668 vrouwen die hun eerste kind (eenling) kregen dat vrouwen met een vroeggeboorte een hoger risico hadden op fatale en niet fatale beroerte: HR 1.91 (tabel 4.5.1, bijlage 4 en forest plot 4.5.3). Ook interessant, echter buiten onze primaire zoekvraag, bleek dat vrouwen met een combinatie van drie complicaties (vroeggeboorte, eerdere miskraam en een kind met een laag geboortegewicht) een HR van 7.03 (95% BI 2.24-22.06) hadden op het krijgen van een beroerte.

Irgens (2001) vond in een Noors cohort (zie eerdere beschrijving) bij vrouwen met een vroeggeboorte (pre-eclampsie geëxcludeerd) een verhoogd risico van 1.91 voor beroertes (tabel 4.5.1, bijlage 4).

Figuur 4.5.3: De kans op het krijgen van een beroerte bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt



Uitgangsvraag 4.5.2.:

Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis voor vrouwen met meerdere vroeggeboortes in de voorgeschiedenis?

Er zijn twee onderzoeken naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag wat betreft risico bij meer zwangerschappen met vroeggeboorte (Catov 2010; Lykke 2010a).

Catov (2010) vond in een Deens cohort (zie eerdere beschrijving) dat het risico op het ontwikkelen van een CV gebeurtenis toenam met het toenemen van het aantal vroeggeboortes in eenzelfde vrouw (HR 1.18 na één vroeggeboorte, HR 1.26 na twee of meer vroeggeboortes). Dit was na exclusie van vrouwen met doorgemaakte pre-eclampsie, geboortegewicht onder de 10^e percentiel (small for gestational age) en diabetes gravidarum. Het risico op sterfte aan een CV gebeurtenis was 1.70 voor respectievelijk één en 2.12 voor twee of meer vroeggeboortes (tabel 4.5.1, bijlage 4). Deze verhoogde risico's blijven significant, onafhankelijk van de mate van prematuriteit (de zwangerschapsduur bij bevalling) onder de 37 weken.

Lykke (2010a) onderzocht het risico in een Deens cohort (zie eerdere beschrijving) bij vrouwen die bevielen van minimaal twee kinderen (exclusie van vrouwen met preëxistente cardiovasculaire aandoeningen of diabetes mellitus). Indien bij beide bevallingen sprake was van een vroeggeboorte dan was het risico voor het ontwikkelen van een IZH 1.36 (95% BI 1.02 – 1.81).

Uitgangsvraag 4.5.3.:

Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis?

Er zijn twee onderzoeken naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag wat betreft hypertensie en diabetes mellitus type 2 (DM II) (Catov 2010; Lykke 2010a). Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6. In tabellen 4.5.2 en 4.5.3 (bijlage 4) zijn de risico's vermeld en figuur 4.5.4 en 4.5.5 worden de forest plots van deze risico's getoond.

Diabetes Mellitus type II en hypertensie

Catov (2010) vond in een Deens cohort (zie eerdere beschrijving) een risico van 1.61 op het ontstaan van DM na een vroeggeboorte. Indien sprake was van een eenmalige vroeggeboorte dan was het risico 1.33 (95% BI: 1.18 – 1.50) en na twee of meer vroeggeboortes was het risico 1.50 (95% BI: 1.12 – 2.00) (tabel 4.5.2, bijlage 3). Het risico op het ontwikkelen van DM was met name verhoogd als de eerste zwangerschap een vroeggeboorte was (HR 1.34; 95% BI: 1,14 – 1.56). Als niet de eerste maar

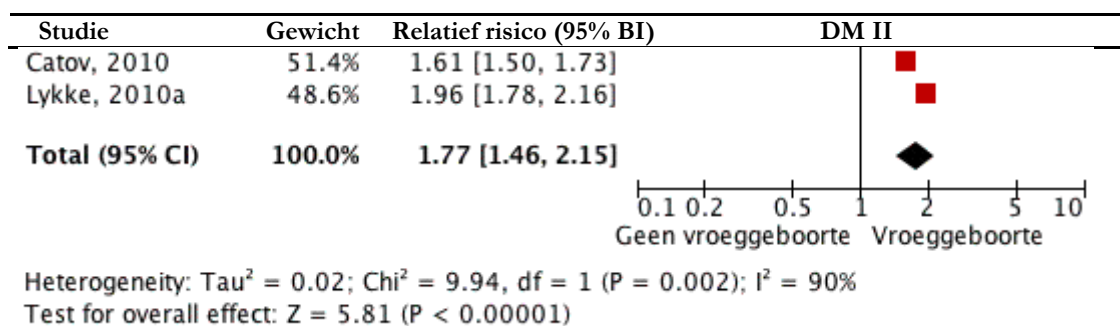
een van de volgende geboortes een vroeggeboorte was dan bleek dit niet het geval (HR 1.17; 95% BI: 0.97 – 1.41).

Na een vroeggeboorte was het risico 1.27 voor het ontstaan van hypertensie. Na een eenmalige vroeggeboorte was de HR 1.17 (95% BI: 1.08 – 1.27); na twee of meer vroeggeboortes was de HR 1.23 (95% BI: 1.00 – 1.52). Hierbij was het niet duidelijk van belang of het om de eerste geboorte ging (HR 1.11; 95% BI: 1.00 – 1.24) of alleen de opvolgende geboortes (HR 1.24; 95% BI: 1.11 – 1.40).

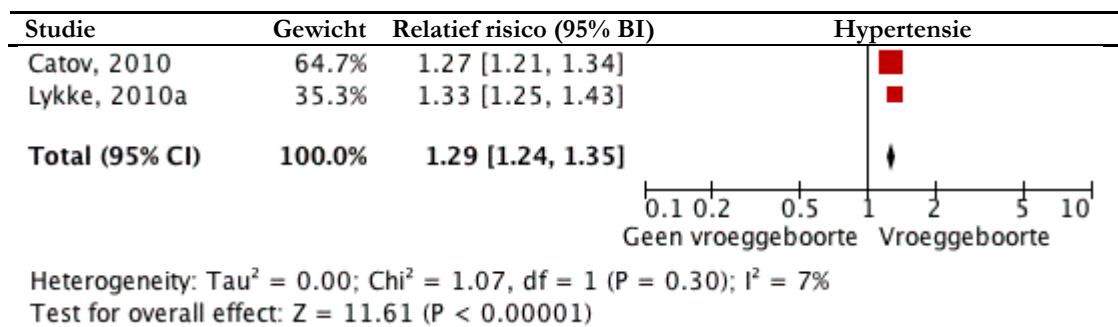
Lykke (2010a) vond in een Deens cohort (zie eerdere beschrijving) dat het risico 1.89 was voor het ontwikkelen van DM na een eerste bevalling tussen de 32 en 36 weken amenorroeduur. Dit neemt toe met het afnemen van de zwangerschapsduur ten tijde van de vroeggeboorte: tussen 20 – 27 weken amenoroeduur was de HR 2.14 op het ontwikkelen van DM (tabel 4.5.2, bijlage 4). Bij de 536.419 vrouwen die bevallen van minimaal twee kinderen was dit risico nog hoger indien de bevallingen vroeggeboortes waren, namelijk 2.30 (95% BI: 1.71 – 3.10).

Voor het ontwikkelen van hypertensie was het risico 1.30 indien de eerste bevalling tussen de 32 en 36 weken amenoroeduur plaats vond. Bij een vroeggeboorte tussen 20 – 27 weken amenoroeduur was het risico 1.49 op het ontwikkelen van hypertensie (tabel 4.5.3, bijlage 4). Bij vrouwen die twee kinderen hadden was het risico 1.39 (95% BI: 1.14 – 1.70) indien beide vroeggeboortes waren.

Figuur 4.5.4: De kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (DM II) bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt



Figuur 4.5.5: De kans op het ontwikkelen van hypertensie bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt



Conclusies

Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een spontane vroeggeboorte in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op fatale of niet fatale cardiovasculaire gebeurtenis (RR 2.06; 95% BI: 1.58-2.68) in vergelijking met vrouwen zonder voorgeschiedenis van vroeggeboorte (figuur 4.5.1). <i>Bonamy 2011; Catov 2007; Irgens 2001; Lykke 2010b; Smith 2000</i>
Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een spontane vroeggeboorte in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op ischemische hartziekten (RR 1.38; 95% BI: 1.22-1.57) in vergelijking met vrouwen zonder voorgeschiedenis van vroeggeboorte (figuur 4.5.2). <i>Hasie 2011; Lykke 2010a; Wikstrom 2005</i>
Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een spontane vroeggeboorte in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op een beroerte (RR 1.71; 95% BI: 1.53-1.91) in vergelijking met vrouwen zonder voorgeschiedenis van vroeggeboorte (figuur 4.5.3). <i>Catov 2010; Irgens 2001; Pell 2003</i>

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een spontane vroeggeboorte in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (RR 1.77; 95% BI: 1.46-2.15) in vergelijking met vrouwen zonder vroeggeboorte in de voorgeschiedenis (figuur 4.5.5). <i>Catov 2010; Lykke 2010a</i>
-------------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een spontane vroeggeboorte in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van hypertensie (RR 1.29; 95% BI: 1.24-1.35) in vergelijking met vrouwen zonder vroeggeboorte in de voorgeschiedenis (figuur 4.5.4). <i>Catov 2010; Lykke 2010a</i>
-------------------------------------	---

Overwegingen

De gevonden onderzoeken zijn met name historische cohorten van zwangerschappen die zijn gedateerd op basis van de laatste menstruatie. Alleen voor een deel van de recentere cohorten zal bij elke nieuwe zwangerschap gebruik gemaakt zijn van de vroege termijn echo. Het is aangetoond dat de zwangerschapsdatering betrouwbaarder is indien de termijn vastgesteld wordt door een termijnecho in het eerste trimester (modelprotocol NVOG Datering van de zwangerschap, 2011). Bij een deel van de vroeggeboortes in de cohorten zou sprake kunnen zijn van een termijndiscussie waarbij de berekende a terme datum onjuist gesteld was doordat er geen echo verificatie was en hierdoor onterecht werd aangenomen dat een vrouw te vroeg beviel. Ook andersom zou een vrouw onterecht als een aterm bevallen vrouw gezien kunnen worden, terwijl de bevalling eigenlijk preterm plaats vond waardoor deze vrouw in dit cohort in de (onjuiste) aterm groepmeegenomen werd. Er is niet gecorrigeerd voor de methode van zwangerschapsdatering in de verschillende cohorten maar de verwachting is dat dit met name leidt tot onderschatting van de gevonden risico's omdat er van nature meer vrouwen aterm bevallen en daarom onterecht als preterm bevallingen geïnccludeerd zullen zijn dan anders om. Deze 'fout-postieve' a terme vrouwen (gerekend als vroeggeboorte) kunnen alleen de verschillen doen afnemen, dus de risico schatting ook potentieel onderschatten.

Een aantal cohorten werkt met zelfrapportage waarbij de zwangerschapsduur bij de bevalling soms werd opgegeven in maanden en soms in weken.

In de volksmond duurt een zwangerschap 9 maanden; echter een maand is op februari na geen 4 weken maar ruim 4 weken. Er wordt gevraagd om een zwangerschapsduur van minder dan 8 volle maanden, aannemende dat 9 maanden 40 weken is, en een maand minder neerkomt op 36 weken. Deze theoretische aanname van 36 weken valt dus binnen de definitie van vroeggeboorte vóór 37 weken. De betreffende studies zijn daarom wel meegenomen in deze systematische review en richtlijn maar het blijft mogelijk een wat grove maat. Mogelijk zal de zelfrapportage van de zwangerschapsduur bij de bevalling leiden tot een hoger aantal ten onrechte geïncludeerde vroeggeboortes. Aangezien deze vrouwen minder risico hebben op HVZ dan ‘echte’ vroeggeboortes zou hun inclusie kunnen leiden tot onderschatting van het HVZ risico bij vroeggeboorte.

In slechts enkele cohorten is gecorrigeerd voor alleen spontane vroeggeboorten, de meeste onderzoeken specificeren de vroeggeboorte niet. Omdat de cohorten startten in de jaren 50, 60 en 70 van de vorige eeuw mag men aannemen dat een belangrijk deel spontane vroeggeboorten zijn omdat een vroeggeboorte in die tijd een slechte prognose had voor het kind en er daarom niet snel voor gekozen werd om de zwangerschap lang voor de a terme datum te beëindigen. Pas de laatste decennia is sprake van een toename aan iatrogene vroeggeboorte, parallel lopend met de toename van opvangmogelijkheden van de neonaat door de kinderartsen. Er wordt daarom aangenomen dat het aantal spontane vroeggeboortes sterk in de meerderheid is in de geïncludeerde cohorten.

Etniciteit

De studies zijn met name gedaan met cohorten uit de Westerse wereld. De werkgroep heeft aangenomen dat deze studies valide zijn voor de Nederlandse situatie. Er is echter geen Nederlands cohortonderzoek gevonden dat de vraagstelling kan beantwoorden. De studies rapporteerden niet systematisch over etnische groepen.

Roken als mogelijke confounder

Er is niet in alle studies gecorrigeerd voor roken tijdens de zwangerschap. Roken is geassocieerd met vroeggeboorte (met name voor 32 weken) en mogelijk ook met prematuur gebroken vliezen.

Vrouwen die roken hebben een 1,3 tot 2 keer hogere kans op een vroeggeboorte (Shiono 1986). Het is niet met zekerheid te zeggen of niet corrigeren voor roken leidt tot een overschatting van het risico op HVZ. Correctie voor roken kan leiden tot een lager risico, maar zou ook deel van het mechanisme van vroeggeboorte kunnen zijn. In de studie waar wel gecorrigeerd is voor roken (Bonamy 2011) zijn de resultaten vergelijkbaar met de studies die daar niet voor hebben gecorrigeerd, dus het ‘confounding’ effect van roken kan meevallen.

Vrouwen die een vroeggeboorte hebben doorgemaakt krijgen in hun volgende zwangerschap een medische indicatie en de zwangerschapscontroles vinden in de regel plaats in de 2^e lijn omdat er een verhoogde kans (15 tot 30%) is op opnieuw een vroeggeboorte (McManemy 2007). Op dit moment wordt een vrouw na een vroeggeboorte wel gecounseld over de herhalingskans van de vroeggeboorte maar niet over een toegenomen kans op HVZ.

Aanbevelingen

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Literatuur

Bonamy, A. K., Parikh, N. I., Cnattingius, S., Ludvigsson, J. F., & Ingelsson, E. (2011). Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*, 124(25), 2839-2846.

Catov, J. M., Newman, A. B., Roberts, J. M., Kelsey, S. F., Sutton-Tyrrell, K., Harris, T. B. et al. (2007). Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiology*, 18(6), 733-739.

Catov, J. M., Wu, C. S., Olsen, J., Sutton-Tyrrell, K., Li, J., & Nohr, E. A. (2010). Early or recurrent preterm birth and maternal cardiovascular disease risk. *Annals of Epidemiology*, 20(8), 604-609.

Droog, J., Ravelli, A., Scherjon, S., Walther, F. (2002). Perinatale zorg in Nederland 2002.

Hastie, C. E., Smith, G. C., Mackay, D. F., & Pell, J. P. (2011). Maternal risk of ischaemic heart disease following elective and spontaneous pre-term delivery: retrospective cohort study of 750 350 singleton pregnancies. *International Journal of Epidemiology*, 40(4), 914-919.

Irgens, H. U., Reisaeter, L., Irgens, L. M., & Lie, R. T. (2001). Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*, 323(7323), 1213-1217.

Kristensen, J., Langhoff-Roos, J., & Kristensen, F. B. (1995). Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 86(5), 800-804.

Lykke, J. A., Paidas, M. J., Damm, P., Triche, E. W., Kuczynski, E., & Langhoff-Roos, J. (2010a). Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 117(3), 274-281.

Lykke, J. A., Langhoff-Roos, J., Lockwood, C. J., Triche, E. W., & Paidas, M. J. (2010b). Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 24(4), 323-330.

McManemy, J., Cooke, E., Amon, E., & Leet, T. (2007). Recurrence risk for preterm delivery. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 196(6), 576.

Nardi, O., Zureik, M., Courbon, D., Ducimetiere, P., & Clavel-Chapelon, F. (2006). Preterm delivery of a first child and subsequent mothers' risk of ischaemic heart disease: a nested case-control study. *Eur.J.Cardiovasc.Prev.Rehabil.*, 13(2), 281-283.

Pell, J. P., Smith, G. C., & Walsh, D. (2004). Pregnancy complications and subsequent maternal cerebrovascular events: a retrospective cohort study of 119,668 births. *Am.J.Epidemiol.*, 159(4), 336-342.

PRN data Grote Lijnen' 1999 – 2012

Shiono, P. H., Klebanoff, M. A., & Rhoads, G. G. (1986). Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA*, 255(1), 82-84.

Smith, G. C., Pell, J. P., & Walsh, D. (2001). Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*, 357(9273), 2002-2006.

Smith, G. D., Whitley, E., Gissler, M., & Hemminki, E. (2000). Birth dimensions of offspring, premature birth, and the mortality of mothers. *Lancet*, 356(9247), 2066-2067.

Stichting Perinatale Registratie Nederland 2005

Wikstrom, A. K., Haglund, B., Olovsson, M., & Lindeberg, S. N. (2005). The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG.*, 112(11), 1486-1491.

4.6 Groeibeperkt kind

Uitgangsvragen:

- 4.6.1 Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij vrouwen met een groeibeperkt kind (<p10) in de voorgeschiedenis?
- 4.6.2 Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met een groeibeperkt kind (<p10) in de voorgeschiedenis?

Inleiding

Als definitie voor een groeibeperkt kind wordt gehanteerd: een geboortegewicht onder het 10^{de} percentiel van de referentiepopulatie (NVOG richtlijn Foetale groeibeperking, 2008). Dit komt overeen met een geboortegewicht dat tenminste 2 SD onder het populatiegemiddelde ligt. In de Angelsaksische literatuur spreekt men van small for gestational age (SGA). In Nederland worden ongeveer 8-9% van de kinderen geboren met een geboortegewicht onder het 10^e gewichtspersentiel op basis van de geboortegewichtcurven samengesteld door de Stichting Perinatale Registratie Nederland (PRN), gecorrigeerd voor zwangerschapsduur, pariteit (het aantal keren dat een vrouw bevallen is) en geslacht van het kind (Bais 2004). Het gaat hier niet om groeicurves maar slechts om de vastgestelde geboortegewichten van kinderen die bij de betreffende amenorroe duur geboren werden.

Bij zwangerschappen met een gestoorde foetale groei is de oorzaak voor een groot deel gelegen in een insufficiënte utero-placentaire circulatie. Deze utero-placentaire insufficiëntie is niet zelden geassocieerd met zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie maar kan ook onafhankelijk hiervan optreden. Vrouwen die in een eerdere zwangerschap een kind kregen met een geboortegewicht lager dan het 10^{de} percentiel hebben in een volgende zwangerschap een verhoogde kans op herhaling van deze foetale groeibeperking. Dit geldt voor vrouwen met en zonder hypertensie in de index zwangerschap (Bakketeig 1986, Voskamp 2013). Bij verminderde foetale groei zijn de risico's op perinatale morbiditeit en mortaliteit verhoogd, maar er is ook een sterke associatie met een aantal chronische aandoeningen later in het volwassen leven zoals diabetes, hart- en vaatziekten en hypertensie (Barker, 1995). Naast deze risico's voor het kind lijkt ook sprake te zijn van een verhoogd maternaal cardiovasculair risico in het latere leven van vrouwen die van een groeivertraagd kind zijn bevallen. Deze richtlijn vat de bestaande literatuur samen en beschrijft de bewijsvoering voor het al dan niet bestaan van een verhoogd cardiovasculair risico bij vrouwen met een kind met een geboortegewicht onder het 10^e percentiel.

Samenvatting van de literatuur

Uitgangsvraag 4.6.1:

Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis (CV gebeurtenis) bij vrouwen met een groeibeperkt kind (<p10) in de voorgeschiedenis?

Er zijn tien onderzoeken naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Ben-Ami 2010, Bonamy 2011, Bukowski 2012, Li 2010, Lykke 2010, Lykke 2012, Manor 2010, Mongraw 2010, Nilsson 2009, Wikstrom 2005). In al deze studies was er minimaal één groeibeperkt kind bij de vrouwen in de aangedane groep. Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

Het betrof negen cohortonderzoeken waarin vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis vergeleken werden met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap en 1 patiëntcontrole onderzoek waarin vrouwen met fatale en niet fatale CV gebeurtenis en vrouwen zonder CV gebeurtenis vergeleken zijn in hun zwangerschapsvoorgeschiedenis.

De figuren 4.6.1 t/m 4.6.3 geven de kans weer op het krijgen van een CV gebeurtenis bij vrouwen die een groeibeperkt kind hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad.

Cardiovasculaire gebeurtenis algemeen

In zes cohortonderzoeken was het krijgen van een CV gebeurtenis een uitkomstmaat (Bonamy 2011, Li 2010, Lykke 2010, Manor 2010, Mongraw 2010, Nilsson 2009) en in één patiëntcontrole onderzoek (Ben Ami 2010). In tabel 4.6.1. (bijlage 4) worden de bovengenoemde studies schematisch weergegeven met een CV gebeurtenis als uitkomstmaat. In figuur 4.6.1. zijn de risico's in een forest plot weergegeven.

In een retrospectieve cohortstudie uit Zweden heeft Bonamy (2011) 27.806 vrouwen die bevallen zijn van een groeibeperkt kind (<2 SD) vergeleken met 530.449 vrouwen die een kind kregen met een normaal geboortegewicht (van -1 SD tot + 1SD). De mediane follow-up duur was 11.8 jaar en de onderzoekers maakten gebruik van cijfers uit de nationale geboorteregistratie van 1983 tot 2005. Het maternale risico op fatale en niet fatale CV gebeurtenis was 1.60 (95% BI: 1.38-1.86) indien zij waren bevallen van groeibeperkt kind, ook na correctie van roken.

Li (2010) vond in een cohort uit Taiwan bij 167.205 vrouwen die tussen 1978 tot 2006 zijn bevallen van een kind met een geboortegewicht <p10 een risico van 1.31 (95% BI: 1.13-1.52) voor een fatale

CV gebeurtenis, vergeleken met 1.146.774 vrouwen met een kind met een normaal geboortegewicht. De follow-up was maximaal 30 jaar postpartum.

In een Deens cohort heeft Lykke (2010) de nationale data onderzocht van 782.287 vrouwen die tussen 1978 en 2007 bevielen van hun eerste kind met een mediane follow-up duur van 14.6 jaar. De onderzoekers rapporteerden een risico op een fatale CV gebeurtenis van 2.51 (95% BI: 2.10-3.01) bij de 33.311 vrouwen bevallen van een kind met een geboortegewicht < 2 SD vergeleken met de 643.935 vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap.

Een Zweeds cohort (Manor 2010) maakte gebruik van data van grootouders die van 1915 tot 1929 geboren waren en koppelde daar de kinderen ('moeders') en kleinkinderen aan die tussen 1973 en 2002 geboren zijn. De groep bevatte 14.129 'moeders' met als eindpunt hun mortaliteit, met CV gebeurtenis als subgroep. De mediane follow-up bedroeg 22 jaar. De 'moeders' met een kind met een geboortegewicht $\leq p_5$ hadden een risico van 2.58 (95% BI: 1.04-6.41) op een fatale CV gebeurtenis in vergelijking met moeders met kinderen met een geboortegewicht boven het 5^e percentiel. Er werd geen groep beschreven onder het 10^e percentiel (wel een groep 6^e – 25^e percentiel) en ook is de grootte van de subgroep van moeders met een kind met een groeibeperking niet beschreven.

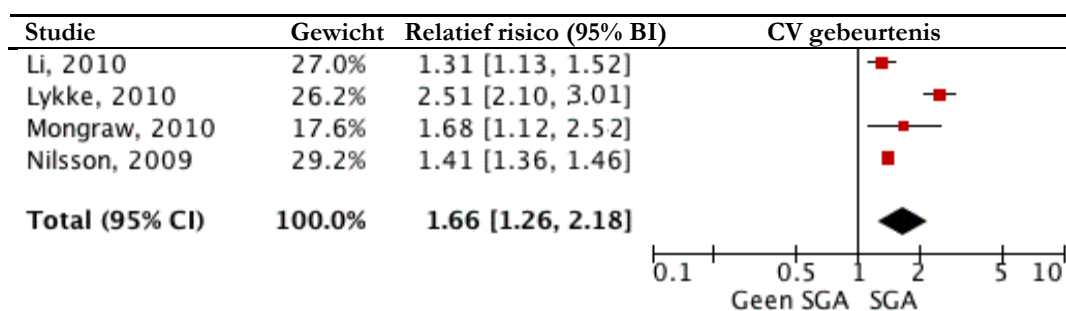
Mongraw (2010) beschrijft in een Amerikaans cohort van 14.403 vrouwen met kinderen geboren tussen 1959 en 1967 de relatie tussen verschillende zwangerschapscomplicaties met een fatale CV gebeurtenis bij een mediane follow-up duur van 37 jaar. Zij rapporteerden een risico van 1.68 (95% BI: 1.12-2.52) voor vrouwen die ooit een kind met een geboortegewicht $\leq p_{10}$ hadden gekregen. De controlegroep bevatte vrouwen zonder pre-eclampsie of een groeibeperkt kind. De grootte van de subgroepen ten aanzien van de groeibeperking is niet beschreven.

Uit de nationale Zweedse database heeft Nilsson (2009) de relatie tussen een cumulatief aantal kinderen met een laag geboortegewicht in één vrouw met maternale fatale en niet fatale CV gebeurtenissen onderzocht. De kinderen waren tussen 1973 en 2004 geboren. In die tijd kregen 69.893 vrouwen één kind met een geboortegewicht < 2 SD, 5.658 vrouwen kregen twee kinderen met een geboortegewicht < 2 SD en 504 vrouwen kregen 3 of meer kinderen met een geboortegewicht < 2 SD. De controlegroep bevatte 1.345.374 vrouwen zonder groeibeperkte kinderen. Hierbij viel op dat het risico op fatale en niet fatale CV gebeurtenissen stapsgewijs toeneemt bij meer kinderen met een geboortegewicht < 2 SD (één kind HR 1.41, 95% BI: 1.36-1.46; twee kinderen 1.74, 95% BI: 1.58-1.93 en drie of meer 1.86, 95% BI: 1.35-2.57)). Voor de forest plot is de HR voor één groeibeperkt kind meegenomen (figuur 4.6.1).

Het retrospectieve patiëntcontrole onderzoek van Ben Ami (2010) includeerde 101 vrouwen die tussen 1995 en 2004 in een derdelijnscentrum in Israël werden behandeld voor een CV gebeurtenis en 101 controles van de polikliniek gynaecologie zonder CV gebeurtenis in de voorgeschiedenis, gematched voor leeftijd en BMI. Nullipara's werden geëxcludeerd. De gemiddelde leeftijd voor het optreden van een cardiovasculaire gebeurtenis was 43.3 ± 5.7 jaar. De 202 patiënten die werden uitgenodigd om een vragenlijst in te vullen gaven allemaal gehoor aan de oproep. De vragen bevatten diverse thema's zoals de obstetrische voorgeschiedenis: 31 (31%) patiënten met een CV gebeurtenis hadden in de voorgeschiedenis een kind met een geboortegewicht $< p10$ in vergelijking met 17 (17%) van de controles. In de multivariate analyse was een groeibeperkt kind een onafhankelijke variabele voor het optreden van een CV gebeurtenis (OR 8.4, 95% BI: 2.36-29.9). Aangezien dit een patiëntcontrole onderzoek is, is deze studie niet meegenomen in de forest plot.

Aangezien drie studies (Bonamy 2011, Manor 2010, Nilsson 2009) gebruik hebben gemaakt van cohorten gebaseerd op het Zweedse geboorteregister met enige overlap in studiejaar, heeft de werkgroep besloten om Nilsson (2009) te gebruiken voor het eindpunt CV gebeurtenis (figuur 4.6.1.) en voor ischemische hartziekten (figuur 4.6.2.). Dit is besloten op basis van de grootte van het cohort, de volledigheid van beschrijving ervan en de aansluiting ervan op de uitgangsvraag.

Figuur 4.6.1: De kans op het krijgen van een CV gebeurtenis bij vrouwen die een groeibeperkt kind hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt.



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.07$; $\chi^2 = 41.18$, $df = 3$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 93\%$
 Test for overall effect: $Z = 3.63$ ($P = 0.0003$)

Ischemische hartziekten (IHZ)

In vier studies was ischemische hartziekte een uitkomstmaat (Bukowski 2012, Lykke 2012, Nilsson 2009, Wikstrom 2005). In tabel 4.6.1. (bijlage 4) zijn de risico's vermeld voor het krijgen van een fatale en/of niet fatale IHZ van bovengenoemde studies. In figuur 4.6.2. zijn deze risico's in een forest plot weergegeven.

Bukowski (2012) heeft in een Amerikaanse database van 1999 tot 2006 gekeken naar 6.608 vrouwen die ten minste één levendgeboren kind baarden. Zij bekeken alleen de a terme groeivertraagde kinderen, dus ≥ 37 weken en ≤ 2500 gram (dit is onder het 10^e percentiel voor de Amerikaanse curve). De 309 vrouwen die bevielen van een kind met een te laag geboortegewicht hadden een risico van 1.70 (95% BI: 1.1-2.8) op IHZ vergeleken met 6.299 vrouwen die géén groeibeperkt kind hadden gekregen.

Lykke (2012) beschrijft een populatie cohort uit Denemarken van alle vrouwen die tussen 1978 en 2007 zijn bevallen van hun eerste kind (eenling) en deelt deze naar gelang het geboortegewicht van de kinderen in in verschillende groepen voor de maternale morbiditeit (hypertensie, IHZ, beroerte, trombose, diabetes en maternale sterfte). In tabel 4.6.1. is de morbiditeit en mortaliteit van de groepen met een geboortegewicht lager dan 2SD onder het gemiddelde beschreven. Voor deze < -2 SD groep is de gezamenlijke gecorrigeerde HR 1.45 (95% BI: 1.34-1.58) op het krijgen van een IHZ. Dit is berekend door de -2.0 SD tot -3.0 SD en de < -3 SD te combineren; deze waarde is weergegeven in de forest plot (figuur 4.6.2.).

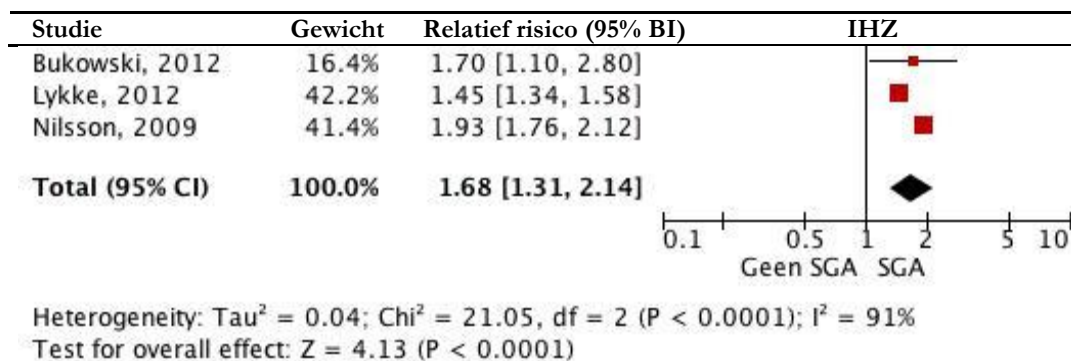
Het nationale Zweedse cohort van (Nilsson 2009) is reeds beschreven bij het onderdeel cardiovasculaire gebeurtenis. Hij beschreef het oplopen van de HR op IHZ met het toenemen van het aantal groeivertraagde kinderen. Bij vrouwen met één groeivertraagd kind was de HR 1.93 (95% BI: 1.76-2.12), bij 2 groeivertraagde kinderen was de HR 2.60 (95% BI: 1.99-3.39) en bij drie groeivertraagde kinderen was de HR 4.27 (95% BI: 2.13-8.54). In de forest plot is de kans na één groeivertraagd kind weergegeven (figuur 4.6.2.).

Wikstrom (2005) heeft in een populatiecohort van alle vrouwen die bevielen tussen 1973 en 2004 in Zweden onderzocht of het optreden van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap bijdraagt aan fatale en niet fatale IHZ in het latere leven. Hierbij is een subgroep analyse gedaan van 17.031 vrouwen die bevielen van een kind met een geboortegewicht < -2 SD vergeleken met 383.579 vrouwen die bevielen van een kind dat niet te klein was. De incidence rate ratio (IRR) op een IHZ was 1.8 (95% BI: 1.6-2.3) voor de vrouwen met een groeibeperkt kind in het verleden; hierbij was gecorrigeerd voor hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap en voor vroeggeboorte.

Aangezien twee onderzoeken (Nilsson 2009 en Wikstrom 2005) gebruik gemaakt hebben van cohorten gebaseerd op het Zweedse geboorteregister met overlap in studiejaar heeft de werkgroep besloten om het onderzoek van Nilsson (2009) te gebruiken voor het eindpunt IHZ (figuur 4.6.2.).

Dat onderzoek sluit beter aan op de uitgangsvraag en heeft een groter cohort door een grotere tijdspanne. Wikstrom wordt genoemd in tabel 4.6.1. (bijlage 3) maar is niet meegenomen in de forest plot en wordt dus ook niet betrokken in de eindconclusie.

Figuur 4.6.2: De kans op het krijgen van een ischemische hartziekte (IHZ) bij vrouwen die een groeibeperkt kind hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt.



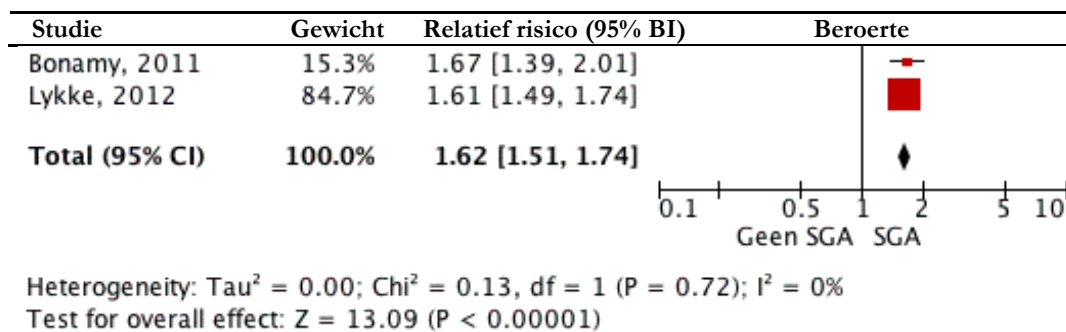
Beroerte

In twee onderzoeken was beroerte een uitkomstmaat (Lykke 2012, Bonamy 2011).

Het cohort van Bonamy (2011) is eerder beschreven. De HR op het doormaken van een beroerte voor de moeders die a terme bevallen waren van groeibeperkte kinderen (< -2 SD) was 1.31 (95% BI: 1.04 – 1.65). Voor de moeders die prematuur (32 – 36 weken) bevallen waren van groeibeperkte kinderen (< -2 SD) was de HR 2.14 (95% BI: 1.47 – 3.11) en voor moeders die ernstig prematuur (< 31 weken) waren bevallen van groeibeperkte kinderen (< -2 SD) was de HR 3.11 (95% BI: 1.91 – 5.09) op een beroerte. Deze getallen waren gecorrigeerd voor roken. In tabel 4.6.1. (bijlage 3) en figuur 4.6.3. staat de berekende HR van 1.67 (95% BI: 1.39-2.01) van alle bevallingstermijnen samen, ongeacht prematuriteit.

Het cohort van Lykke (2012) is ook eerder beschreven. Zij schrijven dat het risico voor het krijgen van een beroerte bij de moeder 1.61 (95% BI: 1.49-1.74) was indien zij een kind met een geboortegewicht onder de -2SD had gekregen (figuur 4.6.3.). Deze kans bleek groter bij een ernstig te klein kind (< -3 SD) waarbij het risico op een beroerte 1.91 (95% BI: 1.62-2.25) was. Indien het kind een geboortegewicht tussen de -2 SD en -3 SD had was het risico 1.53 (95% BI: 1.40-1.67) op een beroerte.

Figuur 4.6.3: De kans op het krijgen van een beroerte bij vrouwen die een groeibeperkt kind hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt.



Uitgangsvraag 4.6.2:

Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met groeibeperkt kind (<p10) in de voorgeschiedenis?

Er zijn vijf onderzoeken naar voren gekomen uit de zoekstrategie en de beoordeling van de reviewers die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Berends 2008, Catov 2011, Kanagalingam 2009, Lykke 2012, Manten 2007). Voor de zoekverantwoording wordt verwezen naar bijlage 5 en voor de evidencetabel naar bijlage 6.

Hypertensie

Er zijn 4 onderzoeken naar voren gekomen die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Berends 2008; Catov, 2011, Lykke 2012, Manten 2007). Er zijn 1 cohort en 3 patiëntcontrole onderzoeken die hypertensie hebben meegenomen als uitkomstmaat. In tabel 4.6.2. staan de relatieve risico's op het ontwikkelen van hypertensie voor een vrouw met een kind met een te laag geboortegewicht in de obstetrische voorgeschiedenis.

In een Nederlands patiëntcontrole onderzoek (Berends, 2008) werden 56 vrouwen die tussen 1983 en 2004 bevelen van een kind met een geboortegewicht <p5 vergeleken met 106 vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap. In de mediane follow-up van 9.3 jaar bleek een OR van 3.15 (95% BI: 1.47-6.75) op het ontwikkelen van een hypertensie bij vrouwen die een groeibeperkt kind hadden gekregen.

Catov (2011) beschrijft een Amerikaans patiëntcontrole onderzoek van 192 vrouwen die tussen 1997 en 2002 bevelen van een kind met een geboortegewicht <p10 vergeleken met 304 vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap doormaakten. Zij beschrijven een OR van 1.39 (95% BI: 0.60-2.98) op het ontwikkelen van hypertensie in de vrouwen uit de groeibeperkte groep.

Het Deense cohort van Lykke (2012) is eerder beschreven. Afhankelijk van de ernst van de groeibeperking bij de geboorte vonden zij een vergelijkbare HR van 1.20 (95% BI: 1.06-1.34) en een HR van 1.24 (95% BI: 1.16-1.32) voor respectievelijk de <-3 SD groep en de -2 SD tot -3 SD groep op het ontwikkelen van hypertensie bij de moeder na een mediane follow-up van 14.6 jaar. In een Nederlands patiëntcontrole onderzoek van Manten (2007) zijn verschillende risicofactoren voor CV gebeurtenis onderzocht bij 59 vrouwen die prematuur (<34 weken) bevielden van een groeibeperkt kind (<p5). Deze groep is vergeleken met vrouwen met een ongestoorde zwangerschap (n=53). Er was een korte follow-up van gemiddeld 9 maanden. Er werden geen verschillen gevonden in bloeddruk (resultaten niet getoond in tabel 4.6.2.).

Diabetes Mellitus type 2

Er zijn 3 onderzoeken naar voren gekomen die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Berends 2008, Catov 2011, Lykke 2012). Er zijn 1 cohort en 2 patiëntcontrole onderzoeken die diabetes mellitus type 2 (DM II) hebben meegenomen. In tabel 4.6.3. staan de relatieve risico's op het ontwikkelen van DM II bij vrouwen na het krijgen van een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis.

De onderzoeken van Berends 2008, Lykke 2012 en Catov 2011 zijn eerder beschreven.

Berends (2008) beschreef een hogere nuchtere glucosewaarde bij vrouwen die bevallen waren van een groeibeperkt kind (mediaan 4.7 mmol/L (4.2 tot 4.9 mmol/L)), echter geen DM II.

Lykke (2012) vond geen verschil in DM in vrouwen die eerder waren bevallen van een groeibeperkt kind. Hoe DM II is gedefinieerd werd niet vermeld.

Catov (2011) vond na correctie voor meerdere confounders geen significante verschillen in niveaus van insuline en nuchtere glucosewaarden tussen vrouwen die bevallen waren van een groeibeperkt kind versus de vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap. Deze studie is niet in tabel 4.6.3 meegenomen omdat de glucosewaarden hier als een continue variabele werden weergegeven en niet dichotoom.

Dyslipidemie

Er zijn 4 onderzoeken naar voren gekomen die geschikt lijken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Berends 2008, Catov 2011, Kanagalingam 2009, Manten 2007). Het zijn 1 cohort en 3 patiëntcontrole onderzoeken die lipidenwaarden hebben meegenomen als uitkomstmaat. Omdat er geen uniforme definitie en afkapwaarden bestaan voor de diagnose dyslipidemie wordt per onderzoek de gebruikte definitie toegelicht. In tabel 4.6.4. (bijlage 4) staan de risico's op het ontwikkelen van verschillen in lipidenwaarden na een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis.

De patiëntcontrole onderzoeken van Berends 2008, Catov 2011 en Manten 2007 zijn eerder beschreven.

Berends (2008) rapporteerde geen verschil in cholesterolwaarden in vrouwen bevallen van een groeibeperkt kind. De definitie van dyslipidemie in dit onderzoek was het gebruik van cholesterolverlagende medicatie.

Catov (2011) vond geen verschil in HDL of triglyceriden in vrouwen bevallen van een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis. De gebruikte definitie voor dyslipidemie in dit onderzoek was HDL ≤ 0.9 mmol/L en/of triglyceriden ≥ 1.7 mmol/L.

In een Brits patiëntcontrole onderzoek van Kanagalingam (2009) werd na een periode van 1 tot 5 jaar postpartum het lipidenprofiel onderzocht in een groep van 28 vrouwen bevallen van een groeibeperkt kind (geboortegewicht $< 5^e$ percentiel) in vergelijking met een controlegroep van 29 vrouwen bevallen van kinderen met een geboortegewicht tussen de 25^e en 90^e percentiel. Na correctie voor confounders waren triglyceriden (0.95 vs 0.64 mmol/l), VLDL (0.43 vs 0.29 mmol/l), LDL-cholesterol:HDL-cholesterol ratio (1.71 vs 1.41) en cholesterol:HDL-cholesterol ratio (3.06 vs 2.64) significant verhoogd in de groep met groeibeperkte kinderen. Er werd geen definitie vermeld voor dyslipidemie.

Ook Manten (2007) heeft gekeken naar lipiden. Cholesterol was significant verhoogd in vrouwen met een groeibeperkt kind (5.3 vs 4.7 mmol/L, $p < 0.05$). Er werd geen definitie vermeld voor dyslipidemie.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: A1	Vrouwen met een groeibeperkt kind de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico (RR 1.72, 95% BI: 1.27-2.54) op een fataal of niet fataal cardiovasculaire gebeurtenis in vergelijking met vrouwen zonder voorgeschiedenis van een groeibeperkt kind (figuur 4.6.1). <i>Li 2010, Lykke 2010, Mongraw 2010, Nilsson 2009</i>
-------------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico (RR 1.68, 95% BI: 1.31-2.14 op fatale of niet fatale ischemische hartziekten in vergelijking met vrouwen zonder voorgeschiedenis van een groeibeperkt kind (figuur 4.6.2). <i>Bukowski 2012, Lykke 2012, Nilsson 2009</i>
-------------------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico (RR 1.62, 95% BI: 1.51-1.74) op een fatale of niet fatale beroerte in vergelijking met vrouwen zonder voorgeschiedenis van een groeibeperkt kind (figuur 4.6.3). <i>Lykke 2012, Bonamy 2011</i>
-------------------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: A2	Het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen neemt toe met het aantal groeibeperkte kinderen bij één vrouw: één kind HR 1.41 (95% BI: 1.36-1.46), twee kinderen HR 1.74 (95% BI: 1.58-1.93) en drie of meer HR 1.86 (95% BI: 1.35-2.57). <i>Nilsson 2009</i>
-------------------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: A2	Het risico op een ischemische hartziekte neemt toe met de ernst van de foetale groeibeperking. Indien sprake van een geboortegewicht lager dan 3 standaard deviaties onder gemiddeld is de HR 1.84 (95% BI: 1.55-2.18), versus 1.35 (95% BI: 1.23-1.48) voor foetale groeibeperking met een geboortegewicht tussen 2 en 3 standaard deviaties onder gemiddeld. <i>Lykke 2012</i>
-------------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis lijken vooral op lange termijn een verhoogd risico (OR 1.39; 95% BI: 0.60-2.98) te hebben op het ontwikkelen van hypertensie in vergelijking met vrouwen zonder voorgeschiedenis van een groeibeperkt kind . <i>Berends 2008, Lykke 2012; Catov 2011</i>
-------------------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: A2	Vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis hebben geen verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus. <i>Lykke 2012, Catov 2011</i>
-------------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: A2	Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat het lipidenprofiel verschilt bij vrouwen met een groeibeperkt kind vergeleken met vrouwen die bevallen zijn van een kind met een normaal geboortegewicht. <i>Berends 2008, Catov 2011, Manten 2007</i>
-------------------------------------	---

Overwegingen

De publicaties komen uit verschillende delen van de wereld. Voor de literatuursearch is SGA / groeibeperkt kind aangehouden als een geboortegewicht onder het 10^e percentiel. De Amerikaanse studies houden als criterium voor SGA een geboortegewicht van 2500 gram voor a terme kinderen aan; dat is lager dan het 10^e percentiel voor Amerikaanse kinderen (Olsen 2010).

De controlegroepen bevatten veelal kinderen met een normaal geboortegewicht. Hierbij is niet bij elk onderzoek benoemd of kinderen die te groot waren voor de zwangerschapsduur (> 90^e percentiel) geëxcludeerd zijn. Vrouwen die bevallen zijn van te grote kinderen hebben wellicht ook een hoger cardiovasculair risicoprofiel (vanwege de verhoogde kans op diabetes mellitus type 2). Hierdoor zou het CV risicoprofiel bij vrouwen met groeibeperkte kinderen in de voorgeschiedenis onderschat kunnen zijn. De duur van de follow-up in de verschillende studies die meegenomen zijn voor het beantwoorden van de eerste uitgangsvraag varieerde van 11.8 jaar tot 37 jaar. De follow-up in de studies die risicofactoren voor CV gebeurtenissen onderzochten was over het algemeen korter. Zo was de follow-up in de studie van Manten nog geen jaar en in de studie van Kanagalingam tot 4 jaar postpartum. De overige studies hebben wel een langere follow-up, tot maximaal 14.6 jaar.

Bij een langere follow-up duur zouden waarschijnlijk meer CV gebeurtenissen en sterfte aan CV gebeurtenissen geobserveerd zijn. Voor de CV risicoprofielen zijn ook patiëntcontrole onderzoeken meegenomen, die wellicht een overschatting kunnen geven van de genoemde risico's.

Niet in alle studies is gecorrigeerd voor roken tijdens de indexzwangerschap. Roken is geassocieerd met te een te laag geboortegewicht a terme (Clausson 1998; Thompson 2001). In de publicaties wordt niet expliciet genoemd of gecorrigeerd is voor roken tijdens de zwangerschap of roken ten tijde van de follow-up.

Er zijn geen prospectief opgezette onderzoeken met als eindpunt cardiovasculaire events.

Er zijn geen aanwijzingen voor publicatiebias.

Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Literatuur

Bais, J.M. (2004). Risk selection and detection. A critical appraisal of the Dutch obstetric system [Thesis]. Amsterdam.

Bakketeig, L. S., Bjerkedal, T., & Hoffman, H. J. (1986). Small-for-gestational age births in successive pregnancy outcomes: results from a longitudinal study of births in Norway. *Early Hum.Dev.*, 14(3-4), 187-200.

Barker, D. J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, 311(6998), 171-174.

Ben-Ami, S., Oron, G., Ben-Haroush, A., Blickstein, D., Hod, M., & Bar, J. (2010). Primary atherothrombotic occlusive vascular events in premenopausal women with history of adverse pregnancy outcome. *Thrombosis Research*, 125, 124-127.

Berends, A. L., de Groot, C. J., Sijbrands, E. J., Sie, M. P., Benneheij, S. H., Pal, R. et al. (2008). Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. *Hypertension*, 51(4), 1034-1041.

Bonamy, A. K., Parikh, N. I., Cnattingius, S., Ludvigsson, J. F., & Ingelsson, E. (2011). Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*, 124(25), 2839-2846.

Borenstein, M., Hedges, L., Rothstein, H. (2007). Meta-Analysis Fixed effect vs. random effects. www.meta-analysis.com.

Bukowski, R., Davis, K. E., & Wilson, P. W. (2012). Delivery of a small for gestational age infant and greater maternal risk of ischemic heart disease. *PLoS.One.*, 7(3), e33047.

Catov, J. M., Newman, A. B., Roberts, J. M., Sutton-Tyrrell, K. C., Kelsey, S. F., Harris, T. et al. (2007). Association between infant birth weight and maternal cardiovascular risk factors in the health, aging, and body composition study. *Ann.Epidemiol.*, 17(1), 36-43.

Catov, J. M., Dodge, R., Yamal, J. M., Roberts, J. M., Piller, L. B., & Ness, R. B. (2011). Prior preterm or small-for-gestational-age birth related to maternal metabolic syndrome. *Obstet.Gynecol.*, 117 (2 Pt 1), 225-232.

Clausson, B., Cnattingius, S., & Axelsson, O. (1998). Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 105(9), 1011-1017.

Li, C. Y., Chen, H. F., Sung, F. C., Chen, C. C., Lu, T. H., Yang, C. H. et al. (2010). Offspring birth weight and parental cardiovascular mortality. *Int.J.Epidemiol.*, 39(4), 1082-1090.

Lykke, J. A., Langhoff-Roos, J., Lockwood, C. J., Triche, E. W., & Paidas, M. J. (2010). Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 24, 323-330.

Lykke, J. A., Paidas, M. J., Triche, E. W., & Langhoff-Roos, J. (2012). Fetal growth and later maternal death, cardiovascular disease and diabetes. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, 91(4), 503-510.

Kanagalingam, M. G., Nelson, S. M., Freeman, D. J., Ferrell, W. R., Cherry, L., Lowe, G. D. et al. (2009). Vascular dysfunction and alteration of novel and classic cardiovascular risk factors in mothers of growth restricted offspring. *Atherosclerosis*, 205(1), 244-250.

Manten, G. T., Sikkema, M. J., Voorbij, H. A., Visser, G. H., Bruinse, H. W., & Franx, A. (2007). Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens.Pregnancy.*, 26(1), 39-50.

- Manor, O., & Koupil, I. (2010). Birth weight of infants and mortality in their parents and grandparents: the Uppsala Birth Cohort Study. *Int.J.Epidemiol.*, 39(5), 1264-1276.
- Mongraw-Chaffin, M. L., Cirillo, P. M., & Cohn, B. A. (2010). Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*, 56, 166-171.
- Nilsson, P. M., Li, X., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2009). Maternal cardiovascular disease risk in relation to the number of offspring born small for gestational age: national, multi-generational study of 2.7 million births. *Acta Paediatr.*, 98(6), 985-989. Retrieved
- Olsen, I. E., Groveman, S. A., Lawson, M. L., Clark, R. H., & Zemel, B. S. (2010). New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*, 125(2), e214-e224.
- Thompson, J. M., Clark, P. M., Robinson, E., Becroft, D. M., Pattison, N. S., Glavish, N. et al. (2001). Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *J.Paediatr.Child Health*, 37(4), 369-375.
- Voskamp, B. J., Kazemier, B. M., Ravelli, A. C., Schaaf, J., Mol, B. W., & Pajkrt, E. (2013). Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 208(5), 374-376.
- Wikstrom, A. K., Haglund, B., Olovsson, M., & Lindeberg, S. N. (2005). The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112, 1486-1491.

Hoofdstuk 5 Diagnostiek en behandeling

Uitgangsvragen:

- 5.1 Welk cardiovasculair risico moet toegekend worden aan vrouwspecifieke factoren gerelateerd aan zwangerschap en menopauzale status?
- 5.2 Welke behandelingsadviezen kunnen op grond van de aanwezige literatuur worden geadviseerd?

Inleiding

Vrouwspecifieke risicofactoren waaronder reproductieve stoornissen houden verband met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (HVZ), maar zijn tot dusver niet opgenomen in de risicotabel van de bestaande richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Dat komt omdat het nog onduidelijk is welke weging aan deze vrouwspecifieke factoren moet worden toegekend. De CVRM richtlijn stelt voor vrouwen te behandelen op basis van hun absolute kans op het krijgen van een HVZ in de komende 10 jaar. Boven een bepaalde waarde worden leefstijladviezen en zo nodig medicamenteuze therapie voorgesteld. Het absolute 10-jaars HVZ risico wordt met name bepaald door leeftijd: oudere vrouwen hebben een hogere kans en jonge vrouwen een lage kans. Omdat in het reproductieve leven van vrouwen incidenten kunnen voorkomen die een verband hebben met HVZ - en het risico voor deze vrouwen daarmee hoger wordt dan vrouwen zonder deze incidenten - lijkt het huidige risicosysteem vrouwen met een aantal cardiovasculaire risicofactoren op jonge leeftijd te benadelen. Immers ondanks de aanwezigheid van een aantal risicofactoren (hoge bloeddruk, roken, ongunstig lipidenprofiel) komen vrouwen die geconfronteerd worden met reproductieve stoornissen nauwelijks boven de grens van het absolute risico waarboven behandeling geadviseerd wordt in bestaande richtlijnen. Voor deze problematiek zijn binnen internationale risicotabellen zoals HEART score, SCORE en Framingham relatieve risicokaarten ontwikkeld voor jonge vrouwen met extra risicofactoren zoals roken (Lloyd-Jones 2010; Cooney 2010; D'Agostino 2008). Hierin wordt het 'actuele' risico op een HVZ gebeurtenis vergeleken met het 'ideale' risico van leeftijdgenoten.

In 2010 werd in de VS het concept van 'ideale cardiovasculaire gezondheid' geïntroduceerd: een set van vier leefstijlfactoren (roken, gewicht, lichamelijke inspanning en dieet) en drie risicofactoren (bloeddruk, totaal cholesterol en glucose) die de basis vormen voor een goede gezondheid (Folsom 2011). Cardiovasculaire gezondheid is gemeten in verschillende populaties in verschillende landen en uit al deze onderzoeken blijkt dat het aantal vrouwen dat deze optimale gezondheid heeft klein is. Dit zijn vooral vrouwen jonger dan 45 jaar zonder risicofactoren en met optimale leefstijlfactoren.

In hoeverre deze cijfers ook voor de Nederlandse situatie gelden is onduidelijk maar op basis van de literatuur is het zeer onwaarschijnlijk dat Nederlandse vrouwen een substantieel betere cardiovasculaire gezondheid hebben dan de vrouwen in de gepubliceerde populatieonderzoeken.

Het primaire uitgangspunt van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen is dat vrouwen met een reproductieve aandoening moeten worden geadviseerd met een gezonde leefstijl te streven naar een optimale vasculaire gezondheid.

Uitgangsvraag 5.1:

Welk cardiovasculair risico moet toegekend worden aan vrouwspecifieke factoren gerelateerd aan zwangerschap en menopauzale status?

Deze richtlijn beschrijft het verband tussen zes aandoeningen tijdens de reproductie en het risico op HVZ voor vrouwen (tabel 5.1). Uit de literatuur komt consistent naar voren dat een voorgeschiedenis van pre-eclampsie (PE) gepaard gaat met een duidelijk verhoogde kans op een cardiovasculaire (CV) gebeurtenis. De huidige richtlijnen geven geen evidence based advies over diagnostiek en behandeling bij deze specifieke groepen vrouwen. Momenteel ontbreekt systematisch gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek om adviezen voor interventies zoals leefstijladvies (voeding, lichamelijke activiteit, roken, alcohol) en/of medicatie te onderbouwen. Echter, de werkgroep is van mening - vanwege de wetenschappelijk goed onderbouwde verband met CV gebeurtenissen en/of risicofactoren - dat van de reproductieve aandoeningen, vrouwen met een doorgemaakte pre-eclampsie een risicoprofiel wordt aangeboden zoals ook bij andere groepen met een verhoogd risico, zoals een belaste familienamnese voor HVZ (voor het 65^e levensjaar), diabetes mellitus en reumatoïde artritis. Bij de laatst genoemde ziekten is aangetoond dat medicamenteuze behandeling van CV risicofactoren met bloeddruk- en cholesterolverlagende geneesmiddelen leidt tot een vermindering van het optreden van CV gebeurtenissen. CV preventie in deze vrouwen met PE vormt een nieuwe mogelijkheid voor het terugdringen van de kosten die gepaard gaan met de toenemende vraag naar ouderenzorg. Tevens biedt dit een kans om een mogelijke bijdrage te leveren aan de doelmatigheid van de gezondheidszorg door bijvoorbeeld een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames en verlenging van het werkzaam leven door het terugdringen van vervroegde uitval van deze vrouwen. Met andere woorden: de werkgroep verwacht dat de maatschappelijke meerwaarde van vroeg investeren in de gezondheid van deze vrouwen opweegt tegen de kosten van vroegtijdige CV preventie.

Cardiovasculair risicomanagement is een persoonlijke en integrale behandelstrategie met een diagnostisch- en behandelpakket afgestemd op het risicoprofiel van de individuele patiënt. De werkgroep is van mening dat het verantwoord is, gezien de omvang van het risico (RR van ≥ 2 op een CV gebeurtenis of risicofactor) en de kwaliteit van de gepubliceerde studies, vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis een advies voor diagnostiek en behandeling te geven. Het advies zal in paragraaf 5.2 in detail worden beschreven.

De werkgroep beperkt zich op dit moment tot enkele pragmatische aanbevelingen aansluitend bij de huidige CVRM richtlijn, ingegeven door het streven naar het voorkomen van ondermaatse of ineffectieve zorg én onnodige medicalisering. Om te komen tot evidence based aanbevelingen is meer wetenschappelijke kennis nodig. Er worden nu en in de komende jaren in Nederland en het buitenland een aantal grootschalige prospectieve onderzoeken uitgevoerd die waardevolle kennis kunnen gaan opleveren. De werkgroep adviseert daarom om jaarlijks te evalueren of deze richtlijn bijgesteld dient te worden aan de hand van nieuwe wetenschappelijke kennis.

Uitgangsvraag 5.2:

Welke behandelingsadviezen kunnen op grond van de aanwezige literatuur worden geadviseerd?

5.2.1. Behandelingsadviezen met argumentatie en implementatie voorstel ten aanzien van doorgemaakte hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap

Pre-eclampsie (PE) is van alle vrouwspecifieke risicofactoren geassocieerd met het hoogste risico op HVZ. Vrouwen die een zwangerschap hebben doorgemaakt gecompliceerd door PE hebben een twee maal verhoogd relatief risico op CV gebeurtenissen algemeen, beroertes en ischemische hartziekten (IHZ) ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben gehad. Het risico is groter naarmate PE eerder in de zwangerschap optreedt, voor vrouwen met een vroege PE zijn er twee onderzoeken bekend die aangeven dat het risico veel meer dan twee maal verhoogd is (tussen de 4 en 7 maal hoger risico). Dit sterk verhoogde risico moet in de toekomst bevestigd worden. Wat betreft CV risicofactoren hebben vrouwen met een voorgeschiedenis van PE een tweemaal verhoogd risico om hypertensie te ontwikkelen. Bij meer dan 40% van de vrouwen is dit al het geval voor het veertigste levensjaar (Drost 2012). Een soortgelijk verband werd gezien voor het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2. In de premenopauzale levensfase zijn er geen overtuigende aanwijzingen voor een hoger risico op dyslipidemie (zie hoofdstuk 4.1). Hypertensie en diabetes mellitus zijn derhalve de belangrijkste cardiovasculaire risicofactoren voor vrouwen die PE hebben doorgemaakt.

Er zijn geen gerandomiseerde interventieonderzoeken verricht bij vrouwen met PE in de voorgeschiedenis naar het effect van leefstijl of medicamenteuze interventies op de kans op CV gebeurtenissen. Er is één haalbaarheidsonderzoek (PRO-ACTIVE studie) verricht waarbij onderzocht is of vrouwen met een gecompliceerde zwangerschap (PE, zwangerschapsdiabetes of groeibeperkt kind) gemotiveerd waren om een programma te volgen gericht op optimalisatie van leefstijlfactoren (Berks 2011). Hierbij werd gevonden dat met name vrouwen die PE hadden doorgemaakt post partum zeer gemotiveerd waren om een leefstijlprogramma te volgen.

1 **Tabel 5.1** Overzicht van de reproductieve stoornissen, de incidentie/prevalentie, het geschatte aantal nieuwe diagnoses per jaar in Nederland en de risico's op
2 cardiovasculaire gebeurtenissen en risicofactoren gebaseerd op cohort onderzoeken.

Aandoening	Incidentie / prevalentie	Geschat aantal nieuwe diagnoses per jaar	Verhoging van de kans op een cardiovasculaire gebeurtenis voor zowel alle gebeurtenissen als de belangrijkste (RR (95% BI))	Verhoging van kans op de cardiovasculaire risicofactoren hypertensie en type 2 diabetes mellitus (RR (95% BI) *)	Aanbevolen diagnostiek en behandeling van risicofactoren volgens bestaande Nederlandse (NVOG) richtlijnen
Pre-eclampsie (PE)	2% (zwangerschappen)	3.500	Alle: 2,15 (1,76-2,61) IHZ: 2,06 (1,68-2,52)	Hypertensie: 2,76 (1,63-4,69) DM II: 2,27 (1,55-3,32)	Waarschuwing voor hogere kans op hart- en vaatziekten op 'oudere leeftijd', maar géén concrete aanbevelingen
PIH	15% (zwangerschappen)	26.250	Alle: 1,89 (1,31-2,72) IHZ: 1,44 (1,30-1,60)	Hypertensie: 2,87 (0,84-9,77) DM II: onduidelijk	
PCOS	5% (fertiele vrouwen)	2.500	Alle: 1,38 (1,04-1,83) Beroerte: 1,79 (0,92-3,48)	Hypertensie: 1,26 (1,10-1,43) DM II: 2,57 (CI 1,95-3,39)	Geen
POI	1% (vrouwen <40 jaar)	1000	Alle: 1,61 (1,22-2,12) IHZ: 1,69 (1,29-2,21)	Hypertensie: onduidelijk DM II: onduidelijk	Geen
Herhaald miskraam	3% (paren met kindervens)	6.000	Alle: niet verhoogd IHZ: niet verhoogd	Hypertensie: onbekend DM II: onbekend	Geen
Vroeggeboorte	7,5% (zwangerschappen)	13.500	Alle: 2,06 (1,58-2,18) Beroerte: 1,71 (1,53-1,91)	Hypertensie: 1,29 (1,24-1,35) DM II: 1,77 (1,46-2,15)	Geen
Groeibeperkt kind	10% (zwangerschappen)	17.500	Alle: 1,66 (1,26-2,18) IHZ: 1,31 (1,31-2,14)	Hypertensie: 1,24 (1,16-1,32) DM II: niet verhoogd	Geen

3 * Weergegeven staan de risicoverhogingen uit de 'best beschikbare' studies, in de meeste gevallen gaat het om cohortonderzoeken

4 PCOS = polycysteus ovarium syndroom; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy-induced hypertension (zwangerschapshypertensie), POI = primair ovariële
5 insufficiëntie; IHZ = ischemische hartziekte; DM II = diabetes mellitus type 2.

6 Voor **PCOS** is voor het schatten van het aantal (nieuwe) patiënten (per jaar) het volgende aangenomen: het gaat om vrouwen van 20-40 jaar en er zijn per
7 levensjaar tussen die leeftijdsgrenzen ongeveer 100.000 vrouwen in Nederland (CBS), dus in totaal 2.000.000 vrouwen, waarvan 5% PCOS heeft, dus 100.000
8 vrouwen. De helft daarvan (50.000) wordt gediagnostiseerd, gedurende 20 jaar = 2.500 nieuwe gevallen per jaar.

9 Voor **POI** is voor het schatten van het aantal (nieuwe) patiënten (per jaar) het volgende aangenomen: het gaat om vrouwen van 30-40 jaar en er zijn per
10 levensjaar tussen die leeftijdsgrenzen ongeveer 100.000 vrouwen in Nederland (CBS), dus in totaal 1.000.000 vrouwen, waarvan 1% POI heeft, dus 10.000
11 vrouwen. Die worden vrijwel allemaal gediagnostiseerd gedurende 10 jaar = 1000 nieuwe gevallen per jaar.

Adviezen voor followup en behandeling van vrouwen die PE hebben doorgemaakt

Hoewel er geen bewijsvoering is voor de effectiviteit van leefstijlinterventies of medicamenteuze interventies ter voorkoming van CV gebeurtenissen bij vrouwen na een doorgemaakte PE meent de werkgroep dat op basis van voldoende observationeel onderzoek en internationale richtlijnen voor de algemene populatie een aantal adviezen te geven zijn.

1. Bij alle vrouwen die PE hebben doorgemaakt dient optimale CV preventie te worden nagestreefd (Lloyd-Jones 2010; Bushnell 2014).

Argumentatie: grote cohortonderzoeken (Artero 2012; Dong 2012; Folsom 2011; Wu 2012; Yang 2012; Zhang 2013) hebben laten zien dat een optimale CV gezondheid duidelijk verband houdt met een lager risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Implementatie:

- Patiënt counselen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CRVM.
 - Vrouwen met PE in de voorgeschiedenis krijgen een ICPC codering (W81.02 Toxicose/preëclampsie; W81.03 HELLP-syndroom) in het HIS opdat zij makkelijk geselecteerd kunnen worden en op te roepen zijn.
 - Op 50 jarige leeftijd wordt geadviseerd om bij een vrouw met een doorgemaakte pre-eclampsie een risicoprofiel volgens de NHG Standaard Cardiovasculair risicomanagement op te laten stellen.
2. Bij alle vrouwen die een PE hebben doorgemaakt is het meten van de bloeddruk voor het opstellen van het risicoprofiel essentieel. Indien de hoge bloeddruk persisteert, dienen de bloeddrukverlagende middelen overwogen te worden conform de CVRM richtlijn

Argumentatie: bij vrouwen met een doorgemaakte PE wordt aangenomen dat zij langdurige belasting van het vaatstelsel hebben gehad welke schadelijk is. In de CVRM richtlijnen wordt geadviseerd om bij personen jonger dan 50 jaar een herhaald gemeten systolische bloeddruk > 160 mmHg en/of tekenen van eindorgaanschade of een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel, de bloeddruk bij voorkeur gedurende een korte periode te meten (weken of dagen) en behandeling te overwegen.

Specifieke adviezen voor hypertensieve en normotensieve vrouwen die PE hebben doorgemaakt

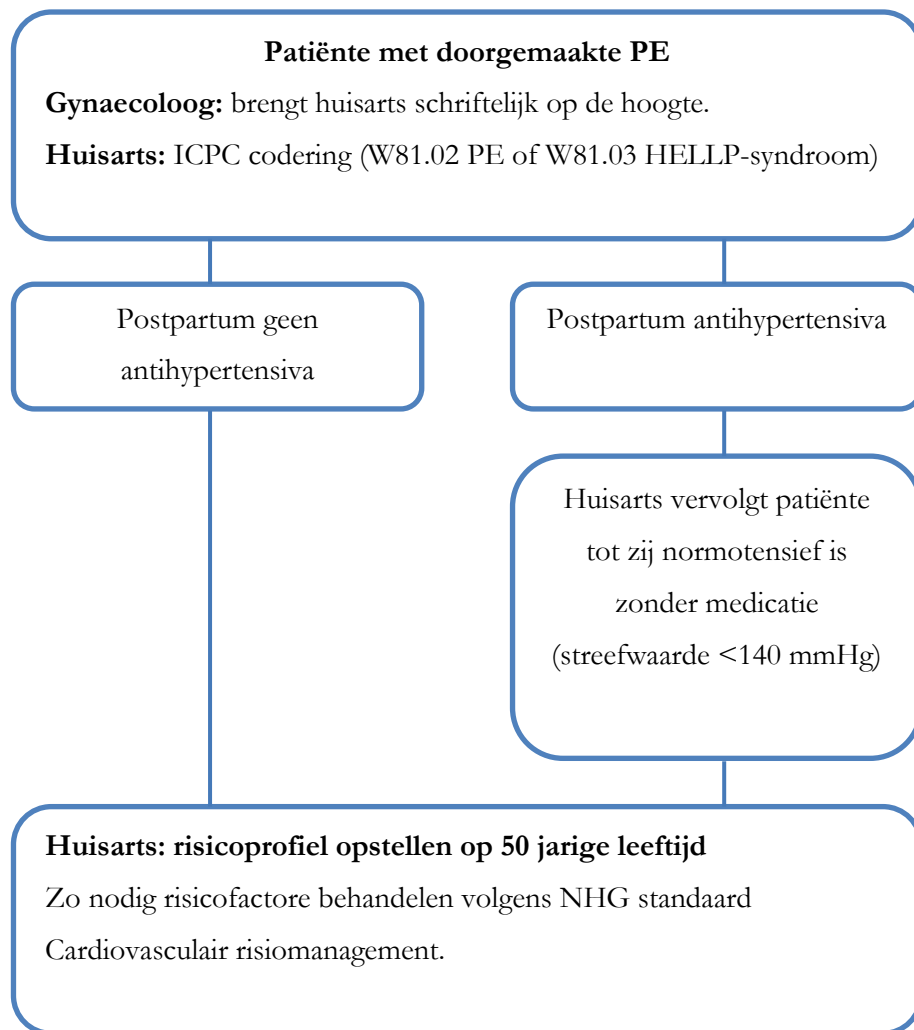
1. Vrouwen die post partum antihypertensiva gebruiken: frequente bloeddrukcontroles en afbouwen van de medicatie tot zij normotensief is.
 2. Vrouwen die bloeddrukverlagende medicatie hebben gebruikt in het kraambed moeten beschouwd worden als hypertensie patiënten en moeten teruggezien worden door huisarts of internist voor controle en behandeling van de bloeddruk conform de CVRM richtlijn.
1. Vrouwen die post partum antihypertensiva gebruiken en normotensief zijn: vervolgen zoals beschreven bij follow-up.

Alle PE vrouwen zonder bloeddrukverlagende medicatie moeten indien normotensief (direct of na verloop van tijd) op het 50e levensjaar door huisarts worden oproepen voor een risicoprofiel en zo nodig behandeld worden conform de NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement (<https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/het-preventieconsult>).

Keuze van antihypertensiva

De leeftijd van de vrouwen die worden gediagnosticeerd met een pre-eclampsie ligt tussen het 20^e en 40^e levensjaar. Veel van deze vrouwen heeft kinderwens en/of fertiliteitproblemen. Daarom moeten bij de keuze van de medicatie potentiële teratogene effecten op de zwangerschap worden beoordeeld. De werkgroep adviseert voor patiënten met een kinderwens of inadequate conceptie bètablokkers als antihypertensiva van eerste keuze (Bushnell 2014). Voor vrouwen onder de 50 jaar is behandeling met een ACE-remmer normaal gesproken de eerste keuze, maar aangezien dit medicijn naast angiotensine-receptorblokkers en de directe renine-remmer mogelijk teratogene effecten in de zwangerschap hebben, worden deze ontraden (Regitz-Zagrosek 2011). Indien post partum medicatie wordt voorgeschreven aan een moeder dan is het van belang of zij borstvoeding geeft. Als dat het geval is gaat de voorkeur uit naar labetalol of methyldopa (Richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap, NVOG 2011 en Regitz-Zagrosek 2011). Gezien het gemiddeld beperkt effect van monotherapie zal bij een deel van de patiënten de bloeddruk niet op streefwaarde komen. Het advies van de werkgroep is als tweede keuze middel een dihydropyridine calciumantagonist (bv nifedipine retard) te adviseren indien de bloeddruk streefwaarde met het eerste middel niet wordt gehaald.

Figuur 5.1: stroomschema diagnostiek en behandeling van vrouwen met een doorgemaakte PE



Behandelingsadvies na zwangerschapshypertensie

Voor vrouwen met een zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis wordt gebaseerd op de huidige literatuur een beperkt toegenomen risico ($RR < 2$) beschreven op HVZ in de toekomst. De werkgroep adviseert echter geen diagnostiek en behandeling op basis van de beschreven criteria (omvang van het risico, kwaliteit van de studies en prevalentie van de aandoening). Wel beveelt de werkgroep aan om deze vrouwen te counsellen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.

5.2.2. Behandelingsadviezen met argumentatie en implementatie voorstel ten aanzien van PCOS

Op basis van de literatuursearch concludeert de werkgroep dat vrouwen met PCOS een beperkt toegenomen risico ($RR < 2$) hebben op een cardiovasculaire gebeurtenis (tabel 5.1) en een verhoogd risico op diabetes mellitus type II. De werkgroep beveelt echter geen extra diagnostiek en behandeling aan voor vrouwen met PCOS. De werkgroep is tot deze aanbeveling gekomen op grond van de gehanteerde criteria (omvang van het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis, kwaliteit van de studies en prevalentie van de aandoening), omdat de meeste vrouwen met PCOS zwanger worden en dan volgens de bestaande NVOG richtlijn diabetes mellitus en zwangerschap gescreend behoren te worden op zwangerschapsdiabetes, en omdat vrouwen die zwangerschapsdiabetes ontwikkelen na de zwangerschap jaarlijks gescreend dienen te worden op diabetes mellitus type 2 volgens de NHG Standaard Diabetes. Wel beveelt de werkgroep aan om deze vrouwen te counselen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.

5.2.3. Behandelingsadviezen met argumentatie en implementatie voorstel ten aanzien van POI

Op basis van de literatuursearch concludeert de werkgroep dat vrouwen met een POI een beperkt toegenomen risico ($RR < 2$) hebben op hart- en vaatziekten (tabel 5.1). De werkgroep beveelt echter op grond van de gehanteerde criteria (omvang van het risico, kwaliteit van de studies en prevalentie van de aandoening) geen diagnostiek en behandeling aan voor vrouwen met POI. Wel beveelt de werkgroep aan om deze vrouwen te counselen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.

5.2.4. Behandelingsadviezen met argumentatie en implementatie voorstel ten aanzien van herhaald miskraam

Op basis van de literatuursearch concludeert de werkgroep dat er geen verhoogd risico is op HVZ bij vrouwen met een herhaald miskraam in de voorgeschiedenis (tabel 5.1). De werkgroep beveelt derhalve geen diagnostiek en behandeling aan voor vrouwen met een herhaalde miskraam in de voorgeschiedenis. Wel beveelt de werkgroep aan om deze vrouwen te counselen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.

5.2.5. Behandelingsadviezen met argumentatie en implementatie voorstel ten aanzien van vroeggeboorte

Op basis van de literatuursearch concludeert de werkgroep dat vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis een toegenomen risico ($RR > 2$) hebben op hart- en vaatziekten (tabel 5.1). De werkgroep beveelt echter geen diagnostiek en behandeling aan voor vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis. De belangrijkste reden voor deze terughoudendheid is dat er onvoldoende bewijsvoering is door het beperkt aantal studies wat hierover rapporteert. Bovendien is er slechts in één studie gecorrigeerd voor de belangrijkste confounder roken. Meer onderzoek is nodig om het verband tussen vroeggeboorte en HVZ te exploreren. Wel beveelt de werkgroep aan om deze vrouwen te counsellen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.

5.2.6. Behandelingsadviezen met argumentatie en implementatie voorstel ten aanzien van groeibeperkt kind

Op basis van de literatuursearch concludeert de werkgroep dat vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis een beperkt toegenomen risico ($RR < 2$) hebben op HVZ (tabel 5.1). De werkgroep beveelt echter op grond van de gehanteerde criteria (omvang van het risico, kwaliteit van de studies en prevalentie van de aandoening) geen diagnostiek en behandeling aan voor vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis. Wel beveelt de werkgroep aan om deze vrouwen te counsellen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.

Aanbevelingen:

Postpartum wordt iedere patiënte met pre-eclampsie vervolgd tot zij normotensief is zonder medicatie.

Vrouwen met doorgemaakte pre-eclampsie wordt geadviseerd om op 50-jarige leeftijd een risicoprofiel volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement op te laten stellen.

Bij het voorschrijven van anti-hypertensiva bij vrouwen met een kinderwens of inadequate anticonceptie dient rekening gehouden te worden met mogelijke teratogene effecten van medicatie op de zwangerschap.

Het is aan te bevelen om vrouwen met een pre-eclampsie, zwangerschapshypertensie, polycysteus ovarium syndroom, primair ovarieel insufficiëntie, herhaalde miskraam, vroeggeboort en groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis te counselen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.

Literatuur

Acien, P., Quereda, F., Matallin, P., Villarroya, E., Lopez-Fernandez, J. A., Acien, M. et al. (1999). Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil.Steril.*, 72(1), 32-40.

Artero, E. G., Espana-Romero, V., Lee, D. C., Sui, X., Church, T. S., Lavie, C. J. et al. (2012). Ideal cardiovascular health and mortality: Aerobics Center Longitudinal Study. *Mayo Clin.Proc.*, 87(10), 944-952.

Balen, A. H., Conway, G. S., Kaltsas, G., Techatrasak, K., Manning, P. J., West, C. et al. (1995). Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum.Reprod.*, 10(8), 2107-2111.

Berks, D; Hoedjes,; Franx, A; Habbema, DDF ; Raat, H; Duvekot, HJ; Steegers, EAP Postpartum Lifestyle Intervention after Complicated Pregnancy Proves Feasible Reproductive Sciences 2011:S18349A-350A

Boomsma, C. M., Eijkemans, M. J., Hughes, E. G., Visser, G. H., Fauser, B. C., & Macklon, N. S. (2006). A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum.Reprod.Update.*, 12(6), 673-683.

Bushnell, C., McCullough, L. D., Awad, I. A., Chireau, M. V., Fedder, W. N., Furie, K. L. et al. (2014). Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.

DeUgarte, C. M., Bartolucci, A. A., & Azziz, R. (2005). Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil.Steril.*, 83(5), 1454-1460.

Dong, C., Rundek, T., Wright, C. B., Anwar, Z., Elkind, M. S., & Sacco, R. L. (2012). Ideal cardiovascular health predicts lower risks of myocardial infarction, stroke, and vascular death across whites, blacks, and hispanics: the northern Manhattan study. *Circulation*, 125(24), 2975-2984.

Drost, J.T., Arpaci, A., Ottervanger, J.P., de Boer, M.J., van Eyck, J., van der Schouw, Y.T., Maas, A.H.E.M. (2012). Cardiovascular Risk Factors in Women 10 Years post Early Preeclampsia: the Preeclampsia Risk EValuation in FEMales - study (PREVFEM). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 19, 1138-1144.

Hanssens, M., Keirse, M. J., Vankelecom, F., & Van Assche, F. A. (1991). Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet.Gynecol*, 78, 128-135.

Hoedjes, M., Berks, D., Vogel, I., Franx, A., Duvekot, J. J., Oenema, A. et al. (2012). Motivators and barriers to a healthy postpartum lifestyle in women at increased cardiovascular and metabolic risk: a focus-group study. *Hypertens.Pregnancy.*, 31(1), 147-155.

Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. (2013). *Obstet.Gynecol.*, 122(5), 1122-1131.

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M. et al. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur.Heart J.*, 34(28), 2159-2219.

Moran, L. J., Hutchison, S. K., Norman, R. J., & Teede, H. J. (2011). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, (7), CD007506.

Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A., & Norman, R. J. (2010). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum.Reprod.Update.*, 16(4), 347-363.

Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(24):3147-97.

Richtlijn hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (2011), Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

Wu, S., Huang, Z., Yang, X., Zhou, Y., Wang, A., Chen, L. et al. (2012). Prevalence of ideal cardiovascular health and its relationship with the 4-year cardiovascular events in a northern Chinese industrial city. *Circ.Cardiovasc.Qual.Outcomes.*, 5(4), 487-493.

Yang, Q., Cogswell, M. E., Flanders, W. D., Hong, Y., Zhang, Z., Loustalot, F. et al. (2012). Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. *JAMA*, 307(12), 1273-1283.

Zhang, Q., Zhou, Y., Gao, X., Wang, C., Zhang, S., Wang, A. et al. (2013). Ideal cardiovascular health metrics and the risks of ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke. *Stroke*, 44(9), 2451-2456.

Hoofdstuk 6 Organisatie van de zorg

Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de taakverdeling tussen gynaecologen en huisartsen besproken ten aanzien van de aanbevelingen over de zorg voor vrouwen met een doorgemaakte pre-eclampsie (PE), zoals geformuleerd in hoofdstuk 5.

Organisatie van zorg

De reproductieve aandoening PE houdt verband met een verhoogd risico op cardiovasculaire (CV) risicofactoren en gebeurtenissen (hoofdstuk 4.1) maar momenteel is er geen follow-up van deze vrouwen. Ondanks dat er geen bewijsvoering is voor de effectiviteit van leefstijl- of medicamenteuze interventies ter voorkoming van CV gebeurtenissen bij vrouwen met een doorgemaakte PE meent de werkgroep dat op basis van voldoende observationele onderzoeken en internationale richtlijnen voor de algemene populatie (Mosca 2011; Bushnell 2014) een aantal adviezen te geven is zoals beschreven in hoofdstuk 5.

De praktiserend gynaecoloog ziet regelmatig patiënten met PE en is opgeleid om deze stoornissen te diagnosticeren en te behandelen. Cardiovasculair risicomanagement behoort echter niet tot het expertise gebied van de gynaecoloog. Daarom zal de huisarts een belangrijke rol spelen in de zorg voor deze groep vrouwen. Het belangrijk dat de huisarts op de hoogte gebracht wordt door de gynaecoloog indien de diagnose PE gesteld wordt. De huisarts kan deze patiënten dan coderen en op 50 jarige leeftijd oproepen voor een cardiovasculair risicoprofiel, zoals beschreven is in hoofdstuk 5, en zo nodig verwijzen naar een specialist.

Zekerheidshalve adviseert de werkgroep om alleen patiënten met PE waarbij de diagnose is vastgesteld door een specialist en vastgelegd is in het medisch dossier te vervolgen en eventueel te behandelen volgens de NHG standaard CVRM. Het gaat dus met name om de incidentie cases. Het zal dan elk jaar gaan om enkele patiënten per huisartsenpraktijk.

Door het toevoegen van PE als risicoverhogende factor bij patiënten met een 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekten, zal dit enkel effect hebben op het voorschrijven van medicatie. Indien een patient met PE in deze categorie valt, dan heeft ze al een verhoogd risico en wordt dus vervolgd door de huisarts. Bij de aanwezigheid van aanvullende risicofactoren wegen deze mee bij de keuze om al dan niet met medicamenteuze behandeling te starten.

De werkgroep is er zich van bewust dat deze aanpak consequenties zal hebben voor het takenpakket van de huisarts. Anderzijds kan het op termijn gezondheidswinst opleveren als vrouwen met een verhoogd risico op een CV gebeurtenis vroegtijdig geïdentificeerd worden. Er is overtuigend bewijs dat leefstijlaanpassingen en medicamenteuze behandeling van CV risicofactoren met bloeddruk- en cholesterolverlagende geneesmiddelen leidt tot een vermindering van het optreden van CV gebeurtenissen.

Aanbevelingen

De gynaecoloog wordt geadviseerd bij het stellen van de diagnose pre-eclampsie de huisarts schriftelijk op de hoogte te brengen.

De huisarts dient patiënten met een diagnose pre-eclampsie te coderen met ICPC W81.02 (Toxicose/pre-eclampsie) danwel W81.03 (HELLP-syndroom)

Literatuur

Bushnell, C., McCullough, L. D., Awad, I. A., Chireau, M. V., Fedder, W. N., Furie, K. L. et al. (2014). Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.

Mosca, L., Benjamin, E. J., Berra, K., Bezanson, J. L., Dolor, R. J., Lloyd-Jones, D. M. et al. (2011). Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am.Coll.Cardiol.*, 57, 1404-1423.

Hoofdstuk 7 Kennislacunes

De werkgroep is een aantal belangrijke kennislacunes tegengekomen over het verband van reproductieve aandoeningen met CV gebeurtenissen. De werkgroep adviseert dat er met name meer onderzoek moet worden gedaan naar:

1. Het absolute risico op CV gebeurtenissen bij vrouwen in verschillende leeftijdsklassen en etnische groepen met (een voorgeschiedenis van) pre-eclampsie, zwangerschapshypertensie, polycysteus ovarium syndroom, primair ovariële insufficiëntie, herhaalde miskraam, vroeggeboorte en groeibeperkt kind. Cohortonderzoeken zijn hierbij de studie opzet van voorkeur.
2. De effecten van levenswijzeinterventies (voeding, lichamelijke activiteit en roken) en/of medicatie op het ontwikkelen van CV gebeurtenissen bij vrouwen met pre-eclampsie. Een systematisch en landelijk dekkend gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek verdient de voorkeur.

Bijlage 1. Afkortingen

A	Aangedaan door ziektebeeld
AD	Amenorroe duur
B	Beroerte
BH	Beroerte, hemorragisch
BI	Beroerte, ischemisch
BMI	Body mass index
CV	Cardiovasculair
CVA	Cerebrovasculair accident / beroerte
CVRM	Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement
DBP	Diastolische bloeddruk
DM	Diabetes Mellitus
F	Fataal
FU	Follow-up
GDM	Diabetes gravidarum
HELLP	Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets
HT	Hypertensie
HM	Herhaalde miskraam
HST	Hormoon suppletie therapie
HVZ	Hart- en vaatziekten
IHZ	Ischemische hartziekte
IUVD	Intra-uteriene vruchtdood
MI	Myocard infarct
NA	Niet aangedaan door ziektebeeld
nb	Niet bekend
NF	Niet fataal
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

PCOS	Polycysteus ovariumsyndroom
PE	Pre-eclampsie
PIH	Pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie
POI	Primair ovarieel insufficiëntie
PRN	Perinatale registratie Nederland
SBP	Systolische bloeddruk
SD	Standaard deviatie
SGA	Small for gestational age
SLE	Systemische lupus erythematodes
TE	Thrombo-embolie
TIA	Transient Ischemic Attack
VG	Voorgeschiedenis
VTE	Veneuze thrombo-embolie

Bijlage 2. Implementatie en Indicatoren

Het doel van een implementatieplan is de procesmatige en planmatige invoering van vernieuwingen en/of veranderingen van bewezen waarde met als doel dat deze een structurele plaats krijgen in het (beroepsmatig) handelen, in het functioneren van organisatie(s) of in de structuur van de gezondheidszorg. Herin worden bevorderende en belemmerende factoren bij toepassing van de aanbevelingen benoemd.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- Het normatieve aspect.
- De tijdslijn die nodig is om dit doel te bereiken.
- De te verwachten barrières om dit doel te bereiken.
- Wie er actie moet ondernemen om deze barrières te overwinnen.
- Wat de impact op het zorgbudget is en zo ja, voor wie.
- Of het noodzakelijk is om een budget impact analyse uit te voeren.

Een budget impact analyse is een inventarisatie van de bestaande literatuur over kosteneffectiviteit, waarbij het alternatief met de gunstigste kosteneffectiviteit gekozen wordt.

In bijlage 3 is een overzicht te vinden van de door deze werkgroep opgestelde inventarisatie.

Hieronder volgt een overzicht van de belangrijkste punten.

Direct in te voeren aanbevelingen (minimumnormen)

Met de term minimumnorm bedoelen we niet de minimale zorg die geleverd moet worden, maar de optimale zorg die iedere patiënt zou moeten krijgen en die direct in te voeren is. Deze aanbevelingen zouden in principe direct ingevoerd kunnen worden. Zie bijlage 3 voor meer informatie.

Nummer	Aanbeveling
Pre-eclampsie	
1	Post partum wordt iedere patiënte met pre-eclampsie vervolgd tot zij normotensief is zonder medicatie.
2	De gynaecoloog wordt geadviseerd bij het stellen van de diagnose pre-eclampsie de huisarts schriftelijk op de hoogte te brengen.
3	Bij het voorschrijven van anti-hypertensiva bij vrouwen met een kinderwens of inadequate anticonceptie dient rekening gehouden te worden met mogelijke teratogene effecten van medicatie op de zwangerschap.
Zwangerschapshypertensie	
4	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.
Polycysteus ovarium syndroom	
5	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met polycysteus ovarium syndroom is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.
Primair ovarieel insufficiëntie	
6	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met primair ovarieel insufficiëntie is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.
Herhaalde miskraam	
7	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met herhaalde miskraam in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.
Vroeggeboorte	
8	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.
Groeibeperkt kind	
9	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met een groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

Alle reproductieve aandoeningen	
10	Het is aan te bevelen om vrouwen met een pre-eclampsie, zwangerschapshypertensie, polycysteus ovarium syndroom, primair ovariële insufficiëntie, herhaalde miskraam, vroeggeboorte en groeibeperkt kind in de voorgeschiedenis te counselen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.

Aanbevelingen in te voeren binnen 1 tot 2 jaar (streefnormen)

Aanbevelingen die zo spoedig mogelijk gerealiseerd moeten worden, maar om deze aanbevelingen in te voeren is tijd nodig. Zie bijlage 3 voor meer informatie.

Implementatietermijn: 1 jaar

Nummer	Aanbeveling
Pre-eclampsie	
11	Gelet op het toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis is er reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.
12	Vrouwen met doorgemaakte pre-eclampsie wordt geadviseerd om op 50-jarige leeftijd een risicoprofiel volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement op te laten stellen.
13	De huisarts dient patiënten met een diagnose pre-eclampsie te coderen met ICPC Code W81.02 (Toxicose/pre-eclampsie) danwel W81.03 (HELLP-syndroom)

Te ondernemen acties door verschillende stakeholders

NVOG

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden van de NVOG middels sessie tijdens gynaeccongres.
- Artikel over deze richtlijn in het NTOG en NTVG.
- Opnemen van de aanbevelingen in de opleiding van gynaecologen, dit moet gedaan worden door de opleidingscommissie.
- Toevoegen van gevonden resultaten en aanbevelingen over cardiovasculair risicomanagement aan de patiënteninformatie pre-eclampsie.
- Afstemming met NHG over aanbeveling 3 en 11 t/m 13.

- Afstemming met NIV over aanbeveling 11 en 12.
- Afstemming met NVVC over aanbeveling 11 en 12.
- Opstarten van het modulair onderhoud van de richtlijn. Jaarlijks dient geïnventariseerd te worden of de richtlijn geüpdate moet worden ivm belangrijke nieuwe evidence.
- Stimuleren van onderzoek naar het verband tussen reproductieve aandoeningen en hart- en vaatziekten.

Locale maatschappen ziekenhuizen

- Het bespreken van de richtlijn en het implementatieplan in de maatschaps- of vakgroepsvergadering.
- Invoeren van de aanbevelingen en bijbehorende acties onder de kopjes minimumnorm.
- Betreft aanbeveling 2 zou de volgende zin standaard in een ontslagbrief van een pre-eclampsie patiënt opgenomen kunnen worden: ‘Voor de cardiovasculaire follow-up verzoeken wij u deze patiënte te coderen met ICPC W81.02 (Toxicose/pre-eclampsie) (of W81.03 in geval van het HELLP-syndroom), zodat zij op 50 jarige leeftijd opgeroepen kan worden voor een risicoprofiel volgens de NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement.’
- Aanpassen locale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de NVOG beschikbaar gesteld zullen worden.
- Participatie in onderzoeken naar het verband tussen reproductieve aandoeningen en hart- en vaatziekten.

NHG

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden van de NHG met de nadruk op aanbevelingen 3 en 11 t/m 13.
- Opnemen van de aanbevelingen 3 en 11 t/m 13 in de huisartsenopleiding.

Betrokken partijen bij ontwikkeling richtlijn Cardiovasculair risiciomangement

- Opnemen van aanbevelingen 11 t/m 13 in een nieuwe versie van deze richtlijn.

Overige stakeholders

Er worden geen grote problemen verwacht ten aanzien van de financiering van deze zorg. Op dit punt is er geen directe actie van de zorgverzekeraars vereist. Ook van de inspectie wordt geen actie vereist.

KIMS

- Toevoegen van richtlijn aan richtlijndatabase
- Opnemen van kennislacunes in module ‘aanverwante producten’.

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren opgesteld.

Bijlage 3. Uitgebreid implementatieplan

Hoofdstuk	Nummer	Aanbeveling	Niveau norm	Tijdspad	Rand-voorwaarden tijdspad	Aard potentiële implementatie probleem	Omschrijving implementatie-probleem	Kosten effect	Toelichting kosten aspect	Te ondernemen actie
4.1 PE	11	Gelet op het toegenomen relatieve risico op HVZ bij vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis is er reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.	Streefnorm	1 jaar	Moet door iedereen structureel toegepast worden. Afstemmen met NHG	professioneel	Vereist afstemming met NHG aangezien vrouwen met een PE op 50 jarige leeftijd een risicoprofiel moeten krijgen	Kosten neutraal	Meer patiënten zullen gescreend worden, maar te verwachten is dat door aandacht voor de risicofactoren en tijdige interventies minder CV gebeurtenissen zullen optreden	1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners; 3) afstemming met NHG en NIV; 4) toevoegen aan patiënteninformatie pre-eclampsie
	1	Post partum wordt iedere patiënte met pre-eclampsie vervolgd tot zij normotensief is zonder medicatie.	Minimum norm	Direct	Dit is al standaard zorg	professioneel	Goede voorlichting vereist voor artsen (dmv bijscholing, mogelijk via webinar)	Kosten neutraal		Dit is al standaard zorg
	3	Bij het voorschrijven van anti-hypertensiva bij vrouwen met een kinderwens of inadequate anticonceptie dient rekening gehouden te worden met mogelijke teratogene effecten van medicatie op de zwangerschap.	Minimum norm	Direct	Moet door iedereen structureel toegepast worden. Afstemmen met NHG en NIV	professioneel	Goede voorlichting vereist voor artsen (dmv bijscholing, mogelijk via webinar)	Kosten neutraal		1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners; 3) afstemming met NHG en NIV; 4) toevoegen aan patiënteninformatie pre-eclampsie

	12	Vrouwen met doorgemaakte pre-eclampsie wordt geadviseerd om op 50-jarige leeftijd een risicoprofiel volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement op te laten stellen.	Streefnorm 1 jaar		Moet door iedereen structureel toegepast worden. Afstemmen met NHG	professioneel + organisatie	Vereist afstemming met NHG aangezien vrouwen met een PE op 50 jarige leeftijd een risicoprofiel moeten krijgen	Kosten neutraal	Meer patiënten zullen gescreend worden, maar te verwachten is dat door aandacht voor de risicofactoren en tijdige interventies minder CV gebeurtenissen zullen optreden	1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners; 3) afstemming met NHG en NIV; 4) toevoegen aan patiënteninformatie pre-eclampsie
4.1 PIH	4	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op HVZ bij vrouwen met zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.	Minimum norm	Direct	Moet door iedereen structureel toegepast worden	professioneel	Goede voorlichting vereist richting artsen bij nascholing (webinar?)	Kosten neutraal	Niet duidelijk in hoeverre dit nu gebeurt in de praktijk	1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners dmv bijscholing (webinar?)
4.2 PCOS	5	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op HVZ bij vrouwen met polycysteus ovarium syndroom is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.	Minimum norm	Direct	Moet door iedereen structureel toegepast worden	professioneel	Goede voorlichting vereist richting artsen bij nascholing (webinar?)	Kosten neutraal		1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners dmv bijscholing (webinar?)

4.3 POI	6	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op HVZ bij vrouwen met primair ovarieel insufficiëntie is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovascular risicomanagement.	Minimum norm	Direct	Moet door iedereen structureel toegepast worden	professioneel	Goede voorlichting vereist richting artsen bij nascholing (webinar?)	Kosten neutraal	1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners dmv bijscholing (webinar?)
4.4 Herhaalde miskraam	7	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op HVZ bij vrouwen met herhaalde miskraam in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovascular risicomanagement.	Minimum norm	Direct	Moet door iedereen structureel toegepast worden	professioneel	Goede voorlichting vereist richting artsen bij nascholing (webinar?)	Kosten neutraal	1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners dmv bijscholing (webinar?)
4.5 Vroeggeboorte	8	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op HVZ bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovascular risicomanagement.	Minimum norm	Direct	Moet door iedereen structureel toegepast worden	professioneel	Goede voorlichting vereist richting artsen bij nascholing (webinar?)	Kosten neutraal	1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners dmv bijscholing (webinar?)

4.6 Groei-beperkt kind	9	Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op HVZ bij vrouwen met een groei-beperkt kind in de voorgeschiedenis is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling te adviseren met betrekking tot cardiovascular risicomanagement.	Minimum norm	Direct	Moet door iedereen structureel toegepast worden	professioneel	Goede voorlichting vereist richting artsen bij nascholing (webinar?)	Kosten neutraal	1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners dmv bijscholing (webinar?)
4.1 t/m 4.6	10	Het is aan te bevelen om vrouwen met een pre-eclampsie, zwangerschapshypertensie, polycysteus ovarium syndroom, primair ovarieel insufficiëntie, herhaalde miskraam, vroeggeboort en groei-beperkt kind in de voorgeschiedenis te counselen om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform de richtlijn CVRM.	Minimum norm	Direct	Moet door iedereen structureel toegepast worden	professioneel	Goede voorlichting vereist richting artsen bij nascholing (webinar?)	Kosten neutraal	1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners dmv bijscholing (webinar?)
6 Organisatie van zorg	2	De gynaecoloog wordt geadviseerd bij het stellen van de diagnose pre-eclampsie de huisarts schriftelijk op de hoogte te brengen.	Minimum norm	Direct	Moet door iedereen structureel toegepast worden	professioneel	Goede voorlichting vereist richting artsen bij nascholing (webinar?)	Kosten neutraal	1) onderdeel opleiding; 2) bekend maken bij zorgverleners

13	De huisarts dient patiënten met een diagnose PE te coderen met ICPC Code W81.02 (Toxicose/pre-eclampsie) danwel W81.03 (HELLP-syndroom)	Streefnorm 1 jaar	Moet door iedereen structureel toegepast worden. Afstemmen met NHG	professioneel	Goede voorlichting vereist richting artsen bij nascholing (webinar?)	Kosten neutraal	1) Bekend maken bij zorgverleners; 2) Afstemmen met NHG
----	---	-------------------	---	---------------	---	-----------------	--

Bijlage 4. Risicotabellen hoofdstuk 4

4.1 Pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie

Tabel 4.1.1: risico's op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal **cardiovasculaire gebeurtenis** bij vrouwen met **zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie** in de voorgeschiedenis vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap

Artikel	Ziekte beeld	N		Gem FU (jr)	Uitkomst	CV gebeurtenis (N)		Gecorrigeerde risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA			A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met PIH/PE zijn vergeleken met vrouwen zonder PIH/PE									
Bhattacharya, 2012	PIH (2/3)	8891	23 937	34 [#]	F HVZ	397	922	IRR 1.25 (1.11-1.41)	Geboortjaar, socio-economische klasse, roken
	PE (2/3 +4)	2026				101		IRR 1.30 (1.06-1.60)	
	PIH/PE	10 917				498		IRR 1.26 (1.14-1.40)	
	PIH (2/3)	8891			NF HVZ	2926	7273	OR 1.22 (1.15-1.29)	
	PE (2/3 +4)	2026				662		OR 1.20 (1.08-1.33)	
Funai, 2005	PE (1/2 + 12 + 5)	1070	35 991	30	F HVZ	41	269	RR 3.07 (2.18-4.34)	Lft, DM, GDM, geboortegewicht <2500 gr, opleidingsniveau, socio-economische klasse, jaar bevalling
Kestenbaum, 2003	PIH (7)	10 687	92 902	7.8	F & NF HVZ	19	64	HR 2.8 (1.6-4.8)	Lft, pariteit, etniciteit, GDM, roken, sectio, soort verzekering
	Milde PE(7)	15 508				24	64	HR 2.2 (1.3-3.6)	
	Ernstige PE(7)	5044				11	64	HR 3.3 (1.7-6.5)	
	PE all	20 552				35	64	HR 2.54 (1.69-3.81)	
	PIH/PE	31 239				54	64	HR 2.63 (1.90-3.64)	
Lin, 2011	PE (7)	nb	nb	Max 3	F & NF HVZ	nb	nb	HR 12.6 (2.4-66.3)	Lft, opleiding, huwelijks status, gemelli, geslacht kind, geboortegewicht, pariteit, hypertensie, anemie, diabetes, fluxus postpartum, SLE
					F HVZ	nb	nb	HR 2.3 (1.6-3.1)	
Lykke, 2010	PIH (7)	7449	643 935	14.6	F HVZ	32	824	HR 2.47 (1.74-3.52)	Lft, jaar bevalling,
	Milde PE (7)	26 810				92		HR 1.99 (1.61-2.47)	
	Ernstige PE (7)	7016				24		HR 2.89 (1.93-4.33)	
	PE (7)	25 184				72	HR 2.08 (1.63-2.64)	Vroeggeboorte, SGA, cases geexcludeerd	
	PIH/PE	32 633				104	HR 2.20 (1.80-2.68)	Lft, jaar bevalling	
Mongraw, 2010	PE (1, 2, 4)	481	13 922	37	F HVZ	24	242	HR 2.73 (1.78-4.18)	Geen
	PE ≤34 wk	nb				7		HR 9.54 (3.50-20.26)	
	PE >34 wk	nb				17		HR 2.08 (1.26-3.44)	
Ray, 2005	PE (7)	36 982	950 885	8.7	F & NF HVZ	nb	nb	HR 2.1 (1.8-2.4)	Lft, pariteit, socio-economische status, medicatie, GDM, HT, DM, obesitas, dyslipidemie, roken, nieraandoening, migraine, SLE
	PIH (7)	20 942						HR 1.8 (1.4-2.2)	
	PE/PIH (7)	57 924						HR 2.01 (1.79-2.26)	

Skjaerven, 2012	PE (1+2/11/12 en 4/12)	34 824	801 323	nb	F HVZ	176	2380	HR 1.9 (1.6-2.2)	Lft en jaar bevalling, opleidingsniveau
	GA ≥36	26 708	712 181			115	2011	HR 1.6 (1.4-2.0)	
	GA 22-36	5886	712 181			45	2011	HR 3.7 (2.7-4.8)	
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PIH/PE zijn vergeleken met vrouwen zonder PIH/PE									
Arnadottir 2005**	PIH (1/2) & PE (1/2 + 9)	325	629	50-55	F HVZ	110	133	RR 1.60 (1.29-1.98)	Geen
					F HVZ ≤ 64 jaar	28	15	RR 3.6 (1.98-6.61)	
					F HVZ ≥ 65 jaar	81	118	RR 1.3 (1.03-1.70)	
Marin, 2000**	PE/PIH (1 /2 + 4)	205	86	13.6-16.2	NF HVZ	7	1	RR 2.94 (0.37-23.51)	Geen
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met HVZ vergeleken zijn met vrouwen zonder HVZ									
Studie	Definitie PIH/PE	HVZ (N)		Gem. FU (jr)	Uitkomst	PIH/PE (N)		Gecorrigeerde risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		Ja	nee			HVZ +	HVZ -		
Ben-Ami, 2010	PIH (1/2)	101	101	-	NF HVZ	23	5	RR 4.60 (1.82-11.62)	Geen
	PE (1/2 + 4)	101	101	-	NF HVZ	20	3	RR 6.67 (2.04-21.73)	
Akortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; HVZ = hart- en vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SGA = small for gestational age; SLE = systemische lupus erythematoses; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie									
Definitie zwangerschapshypertensie en PE: 1. systolische bloeddruk ≥140 mmHg, twee x gemeten; 2. Diastolische bloeddruk ≥90 mmHg, twee x gemeten; 3. diastolische bloeddruk ≥110 mmHg, één x gemeten; 4. proteinurie ≥0,3 gr/24 uur; 5. oedeem; 6. anamnestic hypertensieve zwangerschap; 7. ICD code; 8. hypertensie niet nader gespecificeerd; 9. proteinurie niet nader gespecificeerd; 10. systolische bloeddruk stijging ≥30 mmHg; 11. diastolische bloeddruk stijging ≥15 mmHg; 12. proteinurie ≥1+dipstick; 13. Bloeddruk ≥160/110 mmHg met of zonder proteinurie of bloeddruk ≥160/100 met proteinurie; 14. Bloeddruk ≥160/105 mmHg eenmalig gemeten; 15. systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg; 16. proteinurie 3+ dipstick									

Tabel 4.1.2: risico's op het krijgen van fataal en/of niet-fataal ischemische hartziekte bij vrouwen met zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie in de voorgeschiedenis vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap									
Artikel	Ziekte beeld	N		Gem FU (jr)	Uitkomst	CV gebeurtenis (N)		Gecorrigeerde risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA			A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met PIH/PE zijn vergeleken met vrouwen zonder PIH/PE									
Bhattacharya, 2012	PIH (2/3)	8891	23 937	34#	F IHZ	214	467	IRR 1.35 (1.15-1.59)	Geboortjaar, socio-economische klasse, roken
	PE (2/3+4)	2026				52		IRR 1.38 (1.03-1.84)	
	PIH en PE	10917				266		IRR 1.36 (1.18-1.56)	
	PIH (2/3)	8891			NF IHZ	756	1882	OR 1.22 (1.11-1.34)	
	PE (2/3+4)	2026				172		OR 1.18 (0.99-1.41)	
Freibert, 2011	PIH/ PE (6)	222	2558	nb	NF MI	9	46	RR 2.25 (1.12-4.54)	Geen
					AP	21	113	RR 2.14 (1.37-3.34)	
Garovic, 2010	PIH/ PE (6)	4720		nb	NF IHZ	nb	nb	HR 1.14 (0.78-1.68)	Ras, familieVG HVZ, roken, BMI, opleidingsniveau, DM, HT
Hannaford, 1997	PIH/ PE (8)	3000	18 451	13	F & NF IHZ	69	216	RR 1.65 (1.26-2.16)	Lft, roken en sociale klasse
Haukkamaa, 2009	PE (1/2 + 4/12)	35	489	nb	NF IHZ	2	29	RR 0.96 (0.24-3.87)	Geen

	PIH (1/2)	61				3		RR 0.83 (0.26-2.64)			
	PE en PIH	96				5		RR 0.88 (0.36-2.14)			
Irgens, 2001	PE ≥ 37 wk (8)	21 506	576 099	13	F IHZ	nb	nb	HR 1.65 (1.01-2.70)	Lft en geboortjaar		
	PE 16-36 wk (8)	2649						HR 8.12 (4.31-15.33)			
	PE all	24 155						HR 2.99 (2.02-4.42)			
Jonsdottir, 1995	PIH/ PE (1/2 + 4)	307	nb	41.9	F IHZ	39	26.5	RR 1.47 (1.05-2.02)	Geen		
Lin, 2011	PE (7)	nb	nb	Max 3	F & NF MI	nb	nb	HR 13.0 (4.6-36.3)	Lft, opleiding, gehuwd, gemelli, geslacht kind, geboortegewicht, pariteit, HT, anemie, DM, fluxus postpartum, SLE		
Lykke, 2009	PIH (7)	7449	741 012	14.6	F/NF IHZ	138	7727	HR 1.48 (1.25-1.76)	Lft, jaar bevalling, vroeggeboorte, SGA, abruptio placentae, IUVD, DM II		
	Milde PE (7)	26 810				530		HR 1.57 (1.44-1.72)			
	Ernstige PE (7)	7016				121		HR 1.61 (1.34-1.94)			
	PE (7)	24 184	643 935			458	6086	HR 1.82 (1.65-2.00)	Lft, jaar bevalling, abruptio placentae, IUVD		
	PIH en PE	31 633	741 012			596	7727	HR 1.73 (1.59-1.88)	Lft, jaar bevalling, vroeggeboorte, SGA, abruptio placentae, IUVD, DM II		
Smith, 2001	PE (8)	22781	107 139	15-19	F/NF IHZ	nb	nb	HR 2.0 (1.5-2.5)	Lft, lengte, socio-economische status, essentiële HT, laagste geboortegewicht quintiel, vroeggeboorte		
Wikstrom, 2005	PIH (7)	7936	347 870	14.7	F/NF IHZ	97	2306	RR 1.6 (1.3-2.0)	Lft, socio-economische klasse		
	Milde PE (7)	9718				123		RR 1.9 (1.6-2.2)			
	Ernstige PE (7)	2815				53		RR 2.8 (2.2-3.7)			
	PE	12 533				176		RR 2.1 (1.8-2.4)			
	PE/PIH (7)	20 469				273		RR (1.7 (1.5-2.0)			
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PIH/PE zijn vergeleken met vrouwen zonder PIH/PE											
Arnadottir 2005**	PIH (1/2) & PE (1/2 + 9)	325	629	50-55	F IHZ	79	92	RR 1.66 (1.27-2.17)	Geen		
					≤ 64 jaar	15	12	RR 2.4 (1.16-5.02)			
					≥ 65 jaar	64	80	RR 1.5 (1.15-2.08)			
	E	37	73		F IHZ	13	4	RR 6.41 (2.25-18.30)			
	Ernstige PE (13)	96	181			26	30	RR 1.63 (1.03-2.60)			
	Milde PE (1/2 + 9)	70	137			18	19	RR 1.85 (1.04-3.30)			
	PIH (1/2)	122	238			22	39	RR 1.10 (0.68-1.77)			
# berekend uit person-years											
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; HVZ = harten vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SGA = small for gestational age; SLE = systemische lupus erythematoses; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie											
Definitie zwangerschapshypertensie en PE: 1. systolische bloeddruk ≥140 mmHg, twee x gemeten; 2. Diastolische bloeddruk ≥90 mmHg, twee x gemeten; 3. diastolische bloeddruk ≥110 mmHg, één x gemeten; 4. proteïnurie ≥0.3 gr/24 uur; 5. oedeem; 6. anamnestic hypertensieve zwangerschap; 7. ICD code; 8. hypertensie niet nader gespecificeerd; 9. proteïnurie niet nader gespecificeerd; 10. systolische bloeddruk stijging ≥30 mmHg; 11. diastolische bloeddruk stijging ≥15 mmHg; 12. proteïnurie ≥1+dipstick; 13. Bloeddruk ≥160/110 mmHg met of zonder proteïnurie of bloeddruk ≥160/100 met proteïnurie; 14. Bloeddruk ≥160/105 mmHg eenmalig gemeten; 15. systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg; 16. proteïnurie 3+ dipstick											

Tabel 4.1.3: risico's op het krijgen van fatale en/of niet-fatale **beroerte** bij vrouwen met **zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie** in de voorgeschiedenis vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap

Artikel	Ziekte beeld	N		Gem FU (jr)	Uitkomst	CV gebeurtenis (N)		Gecorrigeerde risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA			A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met PIH/PE zijn vergeleken met vrouwen zonder PIH/PE									
Bhattacharya, 2012	PIH (2/3)	8891	23 937	34#	F B	117	266	IRR 1.28 (1.03-1.59)	Geboorteejaar, socio-economische klasse, roken
	PE (2/3+4)	2026				29		IRR 1.27 (0.87-1.87)	
	PIH/PE (2/3(+4))	10 917				146		IRR 1.28 (1.06-1.55)	
	PIH (2/3)	8891			NF B	361	1004	OR 1.04 (0.91-1.18)	
	PE (2/3+4)	2026				94		OR 1.16 (0.93-1.45)	
Garovic, 2010	PIH/ PE (6)	4720		nb	NF B	nb	nb	HR 1.86 (1.16-2.98)	Ras, familieVG HVZ, roken, BMI, opleidingsniveau, DM, HT
Hannaford, 1997	PIH/ PE (8)	3000	18 451	13	F & NF B	25	93	RR 1.39 (0.89-2.16)	Leeftijd, roken en sociale klasse
Irgens, 2001	PE ≥ 37 wk (8)	21 506	576 099	13	F B	nb	nb	HR 0.98 (0.50-1.91)	Leeftijd en geboorteejaar
	PE 16-36 wk (8)	2649				nb		HR 5.08 (2.09-12.35)	
	PE all	24 155				nb		HR 1.77 (1.04-3.02)	
Lin, 2011	PE (7)	nb	nb	Max 3	F & NF B	nb	nb	HR 14.5 (1.3-165.1)	Lft, opleiding, gehuwd, gemelli, geslacht kind, geboortegewicht, pariteit, HT, anemie, DM, fluxus postpartum, SLE
Lykke, 2009	PIH (7)	7449	741 012	14.6	F & NF B	147	8240	HR 1.51 (1.26-1.81)	Lft, jaar bevalling, vroeggeboorte, SGA, abruptio placentae, IUVD, DM II
	Milde PE (7)	26 810				471		HR 1.43 (1.30-1.58)	
	Ernstige PE (7)	7016				129		HR 1.58 (1.23-2.03)	
	PE (7)	25 184				412	6555	HR 1.53 (1.38-1.69)	Lft, jaar bevalling, abruptio placentae, IUVD
	PE/PIH (7)	32 633				560	8240	HR 1.46 (1.35-1.59)	Lft, jaar bevalling, vroeggeboorte, SGA, abruptio placentae, IUVD, DM II
Wang, 2011	PIH/PE (7) ≥37 wk	1092	4715	6.6	F & NF B	Nb	Nb	HR 1.96 (0.98-3.91)	Lft, woonomgeving, DM, dyslipidemie, IHZ, SLE, thrombofilie
	< 37 wk							HR 3.22 (1.48-6.99)	
	PIH/PE all							HR 2.44 (1.46-4.09)	
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PIH/PE zijn vergeleken met vrouwen zonder PIH/PE									
Arnadottir, 2005	PIH (1/2) & PE (1/2 + 9)	325	629	50-55	F B	31	41	RR 1.46 (0.94-2.28)	Geen
		Nb	Nb	Nb	F B ≤ 64 jaar	13	3	RR 8.4 (2.58-27.28)	
		Nb	Nb	Nb	F B ≥ 65 jaar	18	38	RR 0.9 (0.53-1.57)	
Spaan, 2009	PE (1/2 +4)	22	29	23	NF B	2	1	RR 2.64 (0.26-27.25)	Geen
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; HVZ = harten vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SGA = small for gestational age; SLE = systemische lupus erythematodes; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie									

Definitie zwangerschapshypertensie en PE: 1. systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg, twee x gemeten; 2. Diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg, twee x gemeten; 3. diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg, één x gemeten; 4. proteïnurie ≥ 0.3 gr/24 uur; 5. oedeem; 6. anamnestic hypertensieve zwangerschap; 7. ICD code; 8. hypertensie niet nader gespecificeerd; 9. proteïnurie niet nader gespecificeerd; 10. systolische bloeddruk stijging ≥ 30 mmHg; 11. diastolische bloeddruk stijging ≥ 15 mmHg; 12. proteïnurie ≥ 1 +dipstick; 13. Bloeddruk $\geq 160/110$ mmHg met of zonder proteïnurie of Bloeddruk $\geq 160/100$ met proteïnurie; 14. Bloeddruk $\geq 160/105$ mmHg eenmalig gemeten

Tabel 4.1.4a: risico's op het ontwikkelen van **hypertensie** bij vrouwen met **pre-eclampsie** in de voorgeschiedenis vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap

Studie	Definitie PE	N		Gem FU (jr)	Gem. lft bij FU		Definitie HT	Aantal vrouwen met HT (N)		Gecorrigeerde risico (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met PE zijn vergeleken met vrouwen zonder PE											
Bhattacharya, 2012	2/3 +4	2026	23 937	34#	NA	NA	V	290	2260	OR 1.79 (1.55-2.05)	Geboortjaar, socio-economische klasse, roken
Haukkamaa, 2009	7	35	489	nb	57.2	57.2	nb	15	137	RR 1.53 (1.02-2.30)	Geen
Lykke, 2009	Milde PE (7)	26 810	741 012	14.6	41.6		V	2126	14 762	HR 3.61 (3.43-3.80)	Lft, jaar bevalling, vroeggeboorte, SGA, abruptio placentae, IUVD, DM II
	Ernstige PE (7)	7016	741 012	14.6	41.6		V	793	14 762	HR 6.07 (5.45-6.77)	Lft, jaar bevalling, vroeggeboorte, SGA, abruptio placentae, IUVD, DM II
	PE (7)	25 184	643 935	14.6	41.6		V	1958	12 234	HR 4.07 (3.88-4.27)	Lft, jaar bevalling, abruptio placentae, IUVD
Magnussen, 2009	1/ 2 + 4	661	14 404	16.5	40.1	39.9	II	Nb	Nb	OR 3.1 (2.2-4.3)	Lft, opleidingsniveau, roken, socio-economische status
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PE zijn vergeleken met vrouwen zonder PE											
Adams, 1961	2 + 4	53	185	16.9	41.6	42.0	III	23	48	RR 1.67 (1.13-2.48)	Geen
Berends, 2008	1/2 + 4	50	106	7	36.2	39.2	II/III/IV	23	9	RR 5.42 (2.71-10.84)	Geen
Canti, 2010	8 + 9	40	14	15.9	39.2	37.2	nb	6	1	RR 2.10 (0.28-15.95)	Geen
Drost, 2012	2 + 4 (AD 20-32)	339	332	10	38.9	39.3	II/III/IV	146	57	OR 3.59 (2.48-5.20)	Lft, FU-duur en roken
Epstein, 1964	5 + 8 + 9	48	114	15	45	45	BD >150/90 mmHg	37	7	RR 12.55 (6.03-26.16)	Geen
Gaugler, 2008	(3/15) / (1/2+ 4) & E/HELL P ≤24 wk	20	20	5.5	38.8	37.7	II/III/IV	11	2	RR 5.50 (1.39-21.71)	Geen
Lazdam, 2012	1/2 + 4	90	50	9.75	40	40	nb	8	0	RR 9.53 (0.56-161.69)	Geen
Marin, 2000	1/ 2 + 4	80	86	13.6-16.2	41.9	42.3	II/III/IV	38	14	OR 3.7 (1.7-7.9)	Geen
Nisell, 1995	1/ 2 + 4	45	44	7	36	37	II/IV	20	2	RR 9.78 (2.43-39.37)	Geen
North, 1996	1/ 2 + 4	50	50	5	30	30	II/III/IV	20	1	RR 20.00 (2.79-143.38)	Geen
Portelinha, 2010	1/ 2 + 4	90	60	6	34	34	II	28	2	RR 9.33 (2.31-37.73)	Geen
Sattar, 2003	2 +4	40	40	20	43	44	II	7	2	RR 3.50 (0.77-15.83)	Geen
Shahbazian, 2011	1/ 2 + 4	35	35	5.7	32	31	II/III/IV	10	1	RR 10.0 (1.35-74.0)	Geen

Sibai, 1986	3/15 + 11	406	409	6.6-8.0	25	26	V	60	23	RR 2.63 (1.66-4.17)	Geen
Spaan, 2009	1/2 + 4	22	29	23	49.0	49.8	II/III/IV	12	2	RR 7.91 (1.97-31.77)	Geen
Svensson, 1983	1/2 + 4	145	46	7-12	Nb	Nb	III/IV	36	1	RR 11.42 (1.61-81.01)	Geen
Wilson, 2003	1/2 + 4	443	206	nb	60	60	II	129	25	OR 2.77 (1.72-4.47)	Leeftijd, BMI, sociale klasse, roken

Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; HVZ = harten vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SGA = small for gestational age; SLE = systemische lupus erythematodes; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie

Definitie PE: 1. systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg, twee x gemeten; 2. Diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg, twee x gemeten; 3. diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg, één x gemeten; 4. proteïnurie ≥ 0.3 gr/24 uur; 5. oedeem; 6. anamnestic hypertensieve zwangerschap; 7. ICD code; 8. hypertensie niet nader gespecificeerd; 9. proteïnurie niet nader gespecificeerd; 10. systolische bloeddruk stijging ≥ 30 mmHg; 11. diastolische bloeddruk stijging ≥ 15 mmHg; 12. proteïnurie ≥ 1 +dipstick; 13. Bloeddruk $\geq 160/110$ mmHg met of zonder proteïnurie of bloeddruk $\geq 160/100$ met proteïnurie; 14. Bloeddruk $\geq 160/105$ mmHg eenmalig gemeten; 15. systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg; 16. proteïnurie 3+ dipstick

Definitie hypertensie: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg; IV diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg; V ICD code

Tabel 4.1.4b: risico's op het ontwikkelen van hypertensie bij vrouwen met een zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie in de voorgeschiedenis vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap

Studie	Definitie A	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU		Definitie HT	Aantal vrouwen met HT (N)		Gecorrigeerde risico (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met PE en/of PIH zijn vergeleken met vrouwen zonder PE/PIH											
Callaway, 2011	2 (+ 5/9)	191	1921	21	46.41	46.41	II/III/IV	62	280	OR 4.09 (2.76-6.07)	Geen
Cassidy, 2009	6	52	446	27	60.6	63.6	II/III/IV	29	201	RR 1.24 (0.95-1.61)	Geen
Garovic, 2010	6	643	3421	nb	53.5		II/III/IV	370	1362	RR 1.45 (1.34-1.56)	Geen
Hannaford, 1997	8	3000	18 451	13	nb		V	377	922	RR 2.35 (2.08-2.65)	Lft, roken en sociale klasse
Kharazmi, 2007	6	131	2834	nb	nb		III/IV	30	497	OR 1.80 (1.07-3.04)	Leeftijd
Magnussen, 2009	1/2 (+ 4)	1433	13 632	16.5	40.1	39.9	II	138	303	RR 4.33 (3.57-5.26)	Geen
Shalom, 2013	1/2 (+4)	2072	20 742	>10	Nb	Nb	V	Nb	Nb	OR 15.8 (12.9-19.3)	Geen
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PE en/of PIH zijn vergeleken met vrouwen zonder PIH											
Edlow, 2009	1/2/14	79	140	0.6	26.6	28.3	I/II	33	10	OR 13.92 (5.2-37.4)	Ras, BMI, pariteit, chronische HT
Lindeberg, 1988	2	49	49	5	30	30	II/IV	21	2	RR 10.50 (2.60-42.38)	Geen
Marin, 2000	1/2 (+ 4)	205	86	13.6-16.2	41.9	42.3	I/III/IV	92	12	OR 5.1 (2.4-9.8)	Ja, alleen niet beschreven waarvoor
Nissel, 1995	1/ 2 (+ 4)	94	44	7	36	37	II/IV	57	2	RR 13.34 (3.41-52.17)	Geen
Svensson, 1983	1/2 +4	237	46	7-12	Nb	Nb	III/IV	62	1	RR 12.03 (1.71-84.61)	Geen
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; HVZ = harten vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SGA = small for gestational age; SLE = systemische lupus erythematodes; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie											
Definitie zwangerschapshypertensie en PE: 1. systolische bloeddruk ≥140 mmHg, twee x gemeten; 2. Diastolische bloeddruk ≥90 mmHg, twee x gemeten; 3. diastolische bloeddruk ≥110 mmHg, één x gemeten; 4. proteïnurie ≥0.3 gr/24 uur; 5. oedeem; 6. anamnestic											

hypertensieve zwangerschap; 7. ICD code; 8. hypertensie niet nader gespecificeerd; 9. proteinurie niet nader gespecificeerd; 10. systolische bloeddruk stijging ≥ 30 mmHg; 11. diastolische bloeddruk stijging ≥ 15 mmHg; 12. proteinurie $\geq 1+$ dipstick; 13. Bloeddruk $\geq 160/110$ mmHg met of zonder proteinurie of bloeddruk $\geq 160/100$ met proteinurie; 14. Bloeddruk $\geq 160/105$ mmHg eenmalig gemeten; 15. systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg; 16. proteinurie 3+ dipstick

Definitie hypertensie: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg; IV diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg; V ICD code

Tabel 4.1.4c: risico's op het ontwikkelen van **hypertensie** bij vrouwen met **een zwangerschapshypertensie** in de voorgeschiedenis vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap

Studie	Definitie PIH	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU		Definitie HT	Aantal vrouwen met HT (N)		Gecorrigeerde risico (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met PIH zijn vergeleken met vrouwen zonder PIH											
Bhattacharya, 2012	2/3	8891	23 937	34#	NA	NA	V	1201	2260	OR 1.68 (1.55-1.82)	Geboortjaar, socio-economische klasse, roken
Haukkamaa, 2009	7	61	489	nb	55.0	57.2	nb	26	137	RR 1.52 (1.10-2.10)	Geen
Lykke, 2009	7	7449	741 012	14.6	41.6		V	870	14 762	HR 5.31 (4.90-5.75)	Lft, jaar bevalling, vroeggeboorte, SGA, abruptio placentae, IUVD, DM II
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PIH zijn vergeleken met vrouwen zonder PIH											
Adams, 1961	2	96	185	17.6	41.6	42.0	III	56	48	RR 2.25 (1.67-3.02)	Geen
Marin, 2000	1/2	111	86	13.6-16.2	41.9	42.3	I/III/I V	54	14	OR 7.2 (3.5-14.8)	Geen
Nissel, 1995	1/2/3	49	44	7	37	37	II/IV	37	2	RR 16.61 (4.25-64.94)	Geen
Svensson, 1983	1/2	92	46	7-12	Nb	Nb	III/IV	26	1	RR 13.00 (1.82-92.82)	Geen
Wilson, 2003	2/3	343	206	nb	60	60	II	80	25	OR 1.95 (1.18-3.24)	Lft, BMI, sociale klasse, roken
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; HVZ = harten vaatziekten; IZH = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SGA = small for gestational age; SLE = systemische lupus erythematoses; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie											
Definitie zwangerschapshypertensie en PE: 1. systolische bloeddruk ≥140 mmHg, twee x gemeten; 2. Diastolische bloeddruk ≥90 mmHg, twee x gemeten; 3. diastolische bloeddruk ≥110 mmHg, één x gemeten; 4. proteinurie ≥0.3 gr/24 uur; 5. oedeem; 6. anamnestic hypertensieve zwangerschap; 7. ICD code; 8. hypertensie niet nader gespecificeerd; 9. proteinurie niet nader gespecificeerd; 10. systolische bloeddruk stijging ≥30 mmHg; 11. diastolische bloeddruk stijging ≥15 mmHg; 12. proteinurie ≥1+dipstick; 13. Bloeddruk ≥160/110 mmHg met of zonder proteinurie of bloeddruk ≥160/100 met proteinurie; 14. Bloeddruk ≥160/105 mmHg eenmalig gemeten; 15. systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg; 16. proteinurie 3+ dipstick											
Definitie hypertensie: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III systolische bloeddruk ≥140 mmHg; IV diastolische bloeddruk ≥90 mmHg; V ICD code											

Tabel 4.1.5: risico's op het ontwikkelen van **diabetes mellitus** bij vrouwen met **zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie** in de voorgeschiedenis vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap

Studie	Definitie PIH/PE	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU		Definitie DM	Aantal vrouwen met DM (N)		Gecorrigeerde risico (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met PE/PIH zijn vergeleken met vrouwen zonder PE/PIH											
Callaway, 2007	PE (2 + 4/5)	333	3306	21	nb	nb	I	51	244	OR 1.71 (1.19-2.47)	Lft, pariteit, roken, inkomen, fysieke activiteit en BMI

Carr, 2009	PE (7)	2032	29 431	8.2	nb	nb	III/IV/ V	33	309	HR 1.82 (1.38-2.83)	Lft, primigravida, GDM	
Cassidy, 2009	PE/PIH (6)	52	446	27	60.6	63.6	I/II	8	27	RR 2.54 (1.22-5.30)	Geen	
England, 2011	PE (1/2 + 4/12)	8646	215 988	3.7	Nb	Nb	II	Nb	nb	RR 3.0 (2.4-3.6)	Geen	
Garovic, 2010	PE/PIH (6)	643	3421	nb	53.5		I	164	616	RR 1.42 (1.22-1.65)	Geen	
Lazdam, 2012	PE (1/2 + 4)	90	50	9.75	40		Nb	2	0	RR 2.80 (0.14-57.25)	Geen-	
Libby, 2006	PE (2/ 9)	810	6377	46	71	71	VI	107	638	OR 1.40 (1.12-1.75)	Geboortegewicht, lft. en socio-economische status	
Lykke, 2009	PIH (7)	26 810	741 012	14.6	41.6	V	197	5604	HR 3.12 (2.63-3.70)	Lft, jaar bevalling, vroeggeboorte, SGA, abruptio placentae, IUVD Lft, jaar bevalling, abruptio placentae, IUVD		
	Milde PE (7)	26 810					742		HR 3.53 (3.23-3.85)			
	Ernstige PE (7)	7016					177		HR 3.68 (3.04-4.46)			
	PE (7)	25 184					643 935		670		4531	HR 3.63 (3.34-3.93)
	PE en PIH	51 994					741 012		867		5604	HR 3.53 (3.29-3.80)
Magnussen, 2009	PE (1/2 + 4)	661	14 404	16.5	40.1	39.9	VII	nb	nb	OR 2.8 (1.6-5.0)	Lft, opleidingsniveau, roken, socio-economische status, BMI	
	PIH (1/2)	321	14 404							OR 0.9 (0.2-3.8)		
	PE en PIH	982	14 404							OR 2.38 (1.38-4.11)		
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PE/PIH zijn vergeleken met vrouwen zonder PE/PIH												
Berends, 2008	PE (1/2 + 4)	50	106	7	36.2	39.2	nb	2	0	RR 10.49 (0.51-214.53)	Geen	
Drost, 2012	PE (2 + 3) (AD 20-32)	339	332	10	38.9	39.3	II/III	8	5	OR 1.72 (0.54-5.48)	Lft, FU en roken	
Edlow, 2009	PE/PIH (1/2 / 3 + 9)	79	140	0.6	26.6	28.3	I/II	6	5	OR 1.84 (0.5-6.5)	Ras, BMI, pariteit	
Lazdam, 2012	PE (1/2 + 4)	90	50	9.75	40		Nb	2	0	RR 2.80 (0.14-57.25)	Geen-	
Marin, 2000	PE/PIH (1/2 + 3)	205	86	13.6-16.2	41.9	42.3	I/III	4	2	RR 0.84 (0.16-4.50)	Geen	
Sibai, 1986	PE (3+16)	406	409	6.6-8.0	25	26	VII	7	6	RR 1.18 (0.40-3.47)	Geen	
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; HVZ = hart-en vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SGA = small for gestational age; SLE = systemische lupus erythematoses; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie												
Definitie zwangerschapshypertensie en PE: 1. systolische bloeddruk ≥140 mmHg, twee x gemeten; 2. Diastolische bloeddruk ≥90 mmHg, twee x gemeten; 3. diastolische bloeddruk ≥110 mmHg, één x gemeten; 4. proteïnurie ≥0.3 gr/24 uur; 5. oedeem; 6. anamnestic hypertensieve zwangerschap; 7. ICD code; 8. hypertensie niet nader gespecificeerd; 9. proteïnurie niet nader gespecificeerd; 10. systolische bloeddruk stijging ≥30 mmHg; 11. diastolische bloeddruk stijging ≥15 mmHg; 12. proteïnurie ≥1+dipstick; 13. Bloeddruk ≥160/110 mmHg met of zonder proteïnurie of bloeddruk ≥160/100 met proteïnurie; 14. Bloeddruk ≥160/105 mmHg eenmalig gemeten; 15. systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg; 16. proteïnurie 3+ dipstick												
Definitie DM: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III nuchtere glucose ≥ 7.0 mmol/l; IV random glucose ≥ 11.1 mmol/l; V ICD-9 codes; VI WHO criteria; VII = onbekend; H medisch dossier												

Tabel 4.1.6: risico's op het ontwikkelen van **dyslipidemie** bij vrouwen met **zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie** in de voorgeschiedenis vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap

Studie	Definitie PIH/P E	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU		Definitie dyslip	Aantal met dyslipidemie (N)		Gecorrigeerde risico (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met PE/PIH zijn vergeleken met vrouwen zonder PE/PIH											
Garovic, 2010	PE/PIH (6)	643	3421	nb	53.5		II/III/ IV/V	463	2634	OR 0.77 (0.64-0.93)	Geen
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PE/PIH zijn vergeleken met vrouwen zonder PE/PIH											
Drost, 2012	PE (2 + 4)	339	332	10	38.9	39.3	II/III	131	141	OR 0.94 (0.68-1.30)	Lft., FU-duur en roken
Edlow, 2009	PE/PIH (1/2/3 + 9)	79	140	0.6	26.6	28.3	I/II	6	4	OR 3.12 (0.81-12.0)	Ras, BMI, pariteit
Marin, 2000	PE/PIH (1/2 + 4)	205	86	13.6-16.2	41.9	42.3	VI	45	19	RR 0.99 (0.62-1.60)	Geen
Sattar, 2003	PE (2 + 4)	40	40	20	43	44	II	2	0	RR 5.00 (0.25-100.97)	Geen
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; HVZ = hart- en vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SGA = small for gestational age; SLE = systemische lupus erythematoses; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie											
Definitie zwangerschapshypertensie en PE: 1. systolische bloeddruk ≥140 mmHg, twee x gemeten; 2. Diastolische bloeddruk ≥90 mmHg, twee x gemeten; 3. diastolische bloeddruk ≥110 mmHg, één x gemeten; 4. proteinurie ≥0.3 gr/24 uur; 5. oedeem; 6. anamnestic hypertensieve zwangerschap; 7. ICD code; 8. hypertensie niet nader gespecificeerd; 9. proteinurie niet nader gespecificeerd; 10. systolische bloeddruk stijging ≥30 mmHg; 11. diastolische bloeddruk stijging ≥15 mmHg; 12. proteinurie ≥1+dipstick; 13. Bloeddruk ≥160/110 mmHg met of zonder proteinurie of bloeddruk ≥160/100 met proteinurie; 14. Bloeddruk ≥160/105 mmHg eenmalig gemeten; 15. systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg; 16. proteinurie 3+ dipstick											
Definitie dyslipidemie: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III cholesterol ≥5.0 mmol/l ; IV triglyceriden ≥1.7 mmol/l; V HDL ≤1.0 mmol/l; VI Totaal cholesterol ≥6.2 mmol/l											

4.2 PCOS

Tabel 4.2.1: risico's op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal **CV gebeurtenis** bij vrouwen met **PCOS** (in de voorgeschiedenis) ten opzichte van vrouwen zonder PCOS

Studie	Definitie PCOS	N		Gem. FU (jr)	Uitkomst	Aantal gebeurtenissen (N)		Gecorrigeerde risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA			A	NA		
Lunde, 2007	WHOII, NIH, R'dam, AE	131	723	15-25	NF IHZ	2	4	RR 2.76 (0.51-14.91)	Geen
					NF B	0	8	RR 0.32 (0.02-5.56)	
Shaw, 2008	WHOII, NIH, R'dam, AE	104	286	6	F HVZ & NF IHZ	22	32	HR 1.59 (1.19-.2.12)	Leeftijd, DM, BMI, mate van slagaderverkalking
Wild, 2000	WHO II, AE, R'dam	319	1060	31	NF IHZ	15	42	OR 1.2 (0.5-2.6)	BMI
					NF B	10	13	OR 3.4 (1.2-9.6)	
Ifikhar 2012	R'dam	309	343	23.7	NF MI	15	16	HR 0.74 (0.32-1.72)	Lft, BMI, fertiliteits behandeling, postmenopauzale hormoon behandeling, familie-voorgeschiedenis voor
					NF IAP	10	6	HR 1.32 (0.42-4.13)	

					NF B	6	7	HR 1.05 (0.28-3.92)	hypertensie
					F HVZ	4	2	HR 5.67 (0.51-63.7)	
Schmidt 2011	R'dam	32	95	19	F & NF IHZ	4	9	RR 1.32 (0.44-3.99)	Geen
					F & NF B	6	10	RR 1.78 (0.70-4.51)	
					F & NF HVZ	10	20	RR 1.48 (0.78-2.83)	
Morgan	Read code (UK; huisartsen)	21 740	86 936	4.7/5.8	F & NF HVZ	43	162	HR 1.08 (0.77-1.51)	Lft, aantal contacten met huisarts, BMI
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; AE = Androgen-excess; B = beroerte; BI = betrouwbaarheidsinterval; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; F = fataal; FU = follow-up; HR = hazard ratio; HVZ = hart- en vaatziekten; IAP = instabiele angina pectoris; IHZ = ischemische hartziekten; lft = leeftijd; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; NF = niet fataal; NIH = National Institutes of Health; OR = odds ratio; R'dam = Rotterdam; RR = relatief risico; UK = United Kingdom; WHO II = World Health Organization									

Tabel 4.2.2: risico's op het ontwikkelen van **hypertensie** in vrouwen met **PCOS** vergeleken met vrouwen zonder PCOS.

Studie	Definitie PCOS	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU		Definitie HT	Aantal vrouwen met HT (N)		Gecorrigeerde risico (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PCOS zijn vergeleken met vrouwen zonder PCOS											
Cibula	WHOII, NIH, R'dam, AE	28	752	NA	51.9	51.0	II/III/IV	14	290	RR 1.30 (0.89-1.90)	Geen
Gateva 2012a	R'dam	125	82	nvt	26.5	26.3	II/III/IV /VII	16	15	RR 0.70 (0.37-1.34)	NB: controle groep bestaat uit obese vrouwen.
Iftikhar, 2012	R'dam	309	343	23.7	44.4	48.8	I/II	80	73	RR 1.22 (0.92-1.61)	Geen
Liang, 2012	R'dam	220	70	NA	26.9	28.3	VI	68	20	RR 1.08 (0.71-1.65)	Geen
Lunde, 2007	WHOII, NIH, R'dam, AE	131	723	15-25	Nb	Nb	II	11	58	RR 1.05 (0.56-1.94)	Geen
Schmidt 2011	R'dam	32	95	19	70.4	70.7	II of V	22	39	RR 1.67 (1.20-2.34)	Geen
Shaw, 2008	WHOII, NIH, R'dam, AE	104	286	6	62.5	65.8	Nb	63	126	RR 1.38 (1.12-1.68)	Geen
Wang, 2011b	NIH	53	1074	18	38-50		II, III, IV	14	274	OR 1.8 (0.9-3.6)	Lft, ras, BMI baseline, educatie, pariteit, familieVG DM, BMI
										RR 1.04 (0.65-1.64)	Geen
Wild, 2000	WHO II, AE, R'dam	319	1060	31	Nb	Nb	VII	72	201	OR 1.4 (0.9-2.0)	BMI
										RR 1.19 (0.94-1.51)	Geen
Wiltgen, 2010	NIH/ R'dam	195	25	NA	22.3	29.7	VI	78	3	RR 3.33 (1.14-9.77)	Geen
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; BI = betrouwbaarheidsinterval; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; FU = follow-up; lft = leeftijd; N = aantal; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; OR = odds ratio; RR = relatief risico; VG = voorgeschiedenis;											

Definitie hypertensie: **I** zelfrapportage; **II** medicatie gebruik; **III** systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg; **IV** diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg; **V** ICD code; **VI** systolische bloeddruk ≥ 135 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 85 mmHg; **VII** rapportage huisarts

Tabel 4.2.3: risico's op het ontwikkelen van **diabetes mellitus** in vrouwen met **PCOS** vergeleken met vrouwen met zonder PCOS

Studie	Definitie PCOS	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU		Definitie DM	Aantal vrouwen met DM (N)		Gecorrigeerde risico (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Meta-analyse											
Moran, 2010	NIH, R'dam	441	63	Nb	Nb	Nb	III/IV/VIII/IX	19	63	OR 4.00 (1.97-8.10)	BMI
		12 105	56 959					1063	1274	RR 3.93 (3.63-4.25)	Geen
Cross-sectionele onderzoeken											
Gambineri, 2012	NIH	249	Nb	16.9	45.9	Nb	Nb	39.3%	5.8%	Nb	Nb
Hudecova, 2011	R'dam	84	87	13.9	43	43.7	II	7	0	-	Geen
Iftikhar 2012	R'dam	309	343	23.7	44.4	48.8	I, II, VIII	2	9	RR 0.25 (0.05-1.13)	
Liang, 2012	R'dam	220	70	NA	26.9	28.3	III/IV	11	1	RR 3.50 (0.46-26.63)	Geen
Lunde, 2007	WHOII, NIH, R'dam, AE	131	723	15-25	Nb	Nb	II	1	nb	SIR 6.1 (2.2-13.0)	
Morgan, 2012	Read code classificati on (UK-huisarts)	21 740	86 936	4.7/5.8	27.1	27.1	V	713	969	OR 3.02 (2.73-3.33)	Lft, aantal contacten met huisarts, BMI
										RR 2.94 (2.67-3.24)	Geen
Schmidt 2011	R'dam	32	95	19	70.4	70.7	II of VIII	7	13	RR 1.60 (0.70-3.65)	Geen
Wang, 2011b	NIH	53	1074	18	38-50		II of IX	12	137	OR 2.6 (1.3-5.3)	Lft, ras, BMI baseline, educatie, pariteit, familieVG, DM, BMI
										RR 1.77 (1.05-2.99)	Geen
Wild, 2000	WHO II, AE, R'dam	319	1060	31	Nb	Nb	V/VIII	22	32	OR 2.2 (0.9-5.2)	BMI
										RR 2.28 (1.35-3.87)	
Wiltgen, 2010	NIH/ R'dam	195	25	NA	22.3	29.7	VII	7	0	-	Geen
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; BI = betrouwbaarheidsinterval; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; FU = follow-up; lft = leeftijd; N = aantal; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; OR = odds ratio; RR = relatief risico; SIR = standardized incidence ratio; VG = voorgeschiedenis;											
Definitie DM: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III nuchtere glucose ≥ 7.0 mmol/l; IV random glucose ≥ 11.1 mmol/l; V ICD-9 codes; VI WHO; criteria; VII = onbekend; VIII medisch dossier; IX nuchtere glucose ≥ 9.0 mmol											

Tabel 4.2.4.: risico's op het ontwikkelen van het **metabool syndroom** in vrouwen met **PCOS** in vergelijking met vrouwen zonder PCOS

Studie	Definitie PCOS	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU		Definitie MetS	Aantal vrouwen met MetS(N)		Gecorrigeerde risico (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		

Meta-analyses											
Moran, 2010	NIH/ R'dam	273	276	Nb	NB		I - IV	61	37	OR 2.20 (1.36-3.56)	BMI
		2256	4130					508	731	RR 1.27 (1.15-1.41)	Geen
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PCOS zijn vergeleken met vrouwen zonder PCOS											
Liang, 2012	R'dam	220	70	Nb	26.9	28.3	I	66	10	RR 2.10 (1.14-3.86)	Geen
Wiltgen, 2010	NIH/ R'dam	195	25	Nb	22.3	29.7	I	61	0	-	Geen
Hudecova, 2011	R'dam	84	87	13.9	43	43.7	I	22	7	RR 2.96 (1.30-6.76)	Geen
Rahmanpout, 2012	NIH	30	71	Nb	17.7	17.7	IV	10	8	RR 2.96 (1.30-6.76)	Geen
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; BI = betrouwbaarheidsinterval; BMI = body mass index; FU = follow-up; lft = leeftijd; MetS = metabool syndroom; N = aantal; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; OR = odds ratio; RR = relatief risico											
Definitie metabool syndroom: I Adult Treatment Panel III (ATPIII); II American Heart Association/National Heart Lung Blood Institute (AHA); III World Health Organization (WHO); IV International Diabetes Federation (IDF)											

Tabel 4.2.5.: risico's op het ontwikkelen van dyslipidemie in PCOS in de voorgeschiedenis vergeleken met vrouwen zonder PCOS in de voorgeschiedenis											
Studie	Definitie PCOS	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU		Definitie dyslip	Aantal vrouwen met dyslipidemie (N)		Gecorrigeerde risico (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met PCOS zijn vergeleken met vrouwen zonder PCOS											
Hudecova, 2011	R'dam	84	87	13.9	43	43.7	IV	18	7	RR 2.66 (1.17-6.05)	Geen
Liang, 2012	R'dam	220	70	NA	26.9	28.3	IV	29	3	RR 3.08 (0.97-9.79)	Geen
Schmidt 2011	R'dam	25	68	19	70.4	70.7	II	6	18	RR 0.91 (0.41-2.02)	Geen
Shaw, 2008	WHOII, NIH, R'dam, AE	104	286	6	62.5	65.8	Nb	64	166	RR 1.06 (0.88-1.27)	Geen
Wang, 2011b	NIH	53	1074	18	38-50		II/V/VII/VIII	18	238	OR 2.0 (1.0-3.9)	Lft, ras, BMI baseline, educatie, pariteit, familievoorgeschiedenis DM, BMI
Wild, 2000	WHO II, AE, R'dam	319	1060	31	Nb	Nb	IX	Nb	Nb	OR 3.2 (1.7-6.0)	BMI
Wiltgen, 2010	NIH/ R'dam	195	25	NA	22.3	29.7	IV	45	4	RR 1.44 (0.57-3.67)	Geen
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; BMI = body mass index; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend;											
Definitie dyslipidemie: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III cholesterol ≥5.0 mmol/l; IV triglyceriden ≥1.7 mmol/l; V HDL ≤1.0 mmol/l; VI Totaal cholesterol ≥6.2 mmol/l; VII LDL >4.1 mmol/l; VIII triglyceriden ≥2.3 mmol/l; IX cholesterol ≥7.8 mmol/l											

4.3 POI

Tabel 4.3.1: risico's op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal **CV gebeurtenis** bij vrouwen met **POI** ten opzichte van vrouwen zonder POI

Cohort onderzoeken waarin vrouwen met POI zijn vergeleken met vrouwen zonder POI										
Studie	Definitie POI (jr)	N		Gem FU (jr)	Uitkomst	CV gebeurtenis (N)		Gecorrigeerde HR (95% CI)	Gecorrigeerd voor	HST
		A	NA			A	NA			
Baba, 2010	< 40	44	1963	10.8	F & NF B	1	69	0.51 (0.07-3.78)	lft, systolische bloeddruk, totaal cholesterol, BMI, roken en alcohol gebruik	Onbekend
Choi, 2005	< 40	84	2555	6 [#]	F & NF B	3	87	1.25 (0.39-3.95)	lft, fysieke activiteit, hypertensie	Exclusie
					F & NF IB	1	43	0.87 (0.12-6.34)		
Cooper, 1998	<40	115	1475	4	F IHZ	7	47	1.5 (0.67-3.36)	lft, FU duur, ras, opleidingsniveau, roken, HST	Confounder
					F B	2	24	0.80 (0.19-3.41)		
Gallagher, 2011	<40	1670 [#]	46 961 [#]	10 [#]	F IHZ	7	175	1.10 (0.52-2.34)	lft	Onbekend
					F IB	13	295	1.18 (0.68-2.05)		
					F BB	30	691	1.21 (0.84-1.75)		
					B	43	986	1.20 (0.88-1.63)		
Hong, 2007	< 40	198	1023	15.8	F IHZ	4	6	8.77 (2.07-37.16)	Lft, alcohol, opleidingsniveau, zelf beoordeelde gezondheidsniveau, chronische ziekten, burgerlijke staat, pariteit, menarche leeftijd, OAC gebruik, hypertensie	Confounder
					F CVA	16	72	1.56 (0.89-2.73)		
					F HVZ	27	114	1.53 (1.00-2.39)		
Hu, 1999	<40	638 [#]	18 304 [#]	18 [#]	F & NF IHZ	18	375	1.53 (0.94-2.47)	Lft, BMI, familie-voorgeschiedenis mbt MI, hypertensie, hypercholesterolemia, DM, roken en pariteit	Exclusie
					F & NF CVA	4	182	0.74 (0.27-2.00)		
Jacobsen, 1999	35-40	286	1520	12	F IHZ	30	75	1.5 (1.0-2.3)	DM, hypertensie, pariteit, fysieke activiteit opleidingsniveau, BMI, oestrogeen therapie, roken, voedingsstatus	Confounder
Jacobsen, 2004	≤40	1054	6917	37	F CVA	157	1309	0.94 (0.74-1.11)	Lft, gemeente, arbeidsverleden, geboorte cohort	Onbekend
Lokkegaard, 2006	<40	96	5973	5	F & NF IHZ	9	150	2.2 (1.0–4.9)	Roken, zelf beoordeelde gezondheidsniveau, HT, BMI, hypertensie, angina en DM	Confounder
V/d Schouw, 1996	<40	9861	16	HVZ	33	272	1.67 (1.16-2.40)	Geboortejaar, OAC, pariteit, lft eerste bevalling, BMI>30 kg/m2, taille, roken, HT, DM, eerdere HVZ	Exclusie	
				IHZ	16	110	2.00 (1.18-3.38)			
# berekend uit person-years										
Afkortingen: A = aangedaan; B = beroerte; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; F = fataal; FU = follow-up; HB = hemorragische beroerte; HST = hormoonsubstitutie therapie; HT = hypertensie; HVZ = hart- en vaatziekten; IB = ischemische beroerte; IHZ = ischemische hartziekten; lft = leeftijd; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan; NF = niet fataal; OAC = orale anticonceptiva; POI = primaire ovariele insufficiëntie.										

4.4 Herhaalde miskraam

Tabel 4.4.1: risico's op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal **CV gebeurtenis** bij vrouwen met **herhaalde miskraam (HM)** in de voorgeschiedenis ten opzichte van vrouwen zonder herhaalde miskraam (HM).

Tabel 4.4.1a: Cohort onderzoeken waarin vrouwen met HM zijn vergeleken met vrouwen zonder HM									
Studie	Definitie HM	N		Gem FU (jr)	Uitkomst	CV gebeurtenis (N)		Gecorrigeerde risico's (95% CI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA			A	NA		
Gallagher, 2011	≥ 2	6107 [#]	218 180 [#]	11	F IHZ	24	350	HR 1.27 (0.84–1.92)	Lft
					F IB	25	482	HR 0.90 (0.60–1.35)	
					F BB	69	1303	HR 1.01 (0.80–1.29)	
					F B	94	1731	HR 0.98 (0.80-1.21)	
Kharazmi, 2011	> 3	59	8216	10.8	F & NF MI	4	53	HR 5.06 (1.26-20.29)	Lft, pariteit, opleidingsniveau, roken, alcohol, fysieke activiteit, BMI, waist to hip ratio, HT, DM, hyperlipidemie,
		60	8196		F & NF B	1	86	HR 1.31 (0.16-10.65)	
Smith, 2003	≥3	381	117 538	15-19	F & NF IHZ	4	261	HR 2.35 (0.87 - 6.36)	Lft, lengte, HT in eerste zwangerschap, geboortegewicht <p5, vroeggeboorte, PE

Tabel 4.4.1b: Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met CV gebeurtenis zijn vergeleken met vrouwen zonder CV gebeurtenis									
Studie	Definitie HM	IHZ/MI (N)		Gem. FU (jr)	Uitkomst	HM (N)		Gecorrigeerde risico's (95% CI)	Gecorrigeerd voor
		ja	nee			IHZ+	IHZ-		
Bertuccio, 2007	≥ 2	609	1106	NA	NF MI	58	100	RR 1.05 (0.77–1.43)	Lft, opleidingsniveau, BMI, roken, koffie en alcohol gebruik, cholesterol, DM, obesitas, hyperlipidemie, HT, pariteit, menopauzale status, leeftijd menopause, familievoorgeschiedenis voor MI
Winkelstein, 1964	≥3	59	64	NA	NF IHZ	13	1	RR 14.10 (1.90-104.51)	Geen

person-years

Afkortingen: A = aangedaan; B = beroerte; BB = bloedige beroerte; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; F = fataal; FU = follow-up; HM = herhaalde miskraam; HR = hazard ratio; HT = hypertensie; IB = ischemische beroerte; IHZ = ischemische hartziekten; Lft = leeftiid; MI = mvocard infarct; NA = niet aangedaan; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; RR = relatief risico

4.5 Vroeggeboorte

Tabel 4.5.1: risico's op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal **CV gebeurtenis** bij vrouwen met een **vroeggeboorte** in de voorgeschiedenis ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt

Cohort onderzoeken waarin vrouwen met vroeggeboorte zijn vergeleken met vrouwen zonder vroeggeboorte									
Studie	Definitie Vroeggeboorte (GA,wk)	N		Gem FU (jr)	Uitkomst	CV gebeurtenis (N)		Gecorrigeerde risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA			A	NA		
Bonamy, 2011	<36	56 893	866 793	11.8	F & NF IHZ B en HF	414	3154	HR 1.59 (1.42-1.78))	Lft, geboortjaar, hoogste inkomen en opleiding voor 1 ^e bevalling, geboorteland, HT voor zwangerschap, DM, diabetes gravidarum, PIH, PE/eclampsie en
	32-36	49 537				320		HR 1.39 (1.22-1.58)	
	28-31	5259				70		HR 2.57 (1.97-3.34)	

	≤27	2097				24		HR 2.18 (1.33-3.57)	antenataal roken
Catov, 2007	<37	27	381	7	NF IHZ, B , PVD	12	107	OR 2.85 (1.19-6.85)	Afkomst, lft, systolische bloeddruk, insuline resistentie, IL-6, HDL-cholesterol en statine gebruik.
Catov, 2010	<37	25 688	401 177	28	NF IHZ, B , HT, Ath , T	3454	39 485	HR 1.18 (1.10-1.25)	Lft eerste bevalling, pariteit, opleidingsniveau. PE, SGA en diabetes cases zijn geexcludeerd.
					F IHZ, B , HT, Ath , T	nb		HR 1.98 (1.73-2.26)	
					F & NF B	351		HR 1.67 (1.48-1.89)	
	35-36	NA			NF IHZ, B , HT, Ath , T	2122		HR 1.26 (1.20-1.33)	
					F IHZ, B , HT, Ath , T	nb		HR 1.87 (1.59-2.14)	
	33-34	NA			NF IHZ, B , HT, Ath , T	889		HR 1.26 (1.16-1.37)	
					F IHZ, B , HT, Ath , T	nb		HR 2.10 (1.73-2.78)	
	< 32	NA			NF IHZ, B , HT, Ath , T	443		HR 1.36 (1.21-1.53)	
					F IHZ, B , HT, Ath , T	nb		HR 2.10 (1.47-3.00)	
Hastie, 2011	<37	29 965	705 607	22	NF IHZ	445	7902	HR 1,46 (1,33-1,61)	Lft eerste bevalling, maternale lengte, socioeconomische status, geboortegewicht, essentiële HT en PE
					F IHZ	79	1022	HR 2,14 (1,70-2,70)	
					F & NF IHZ	524	8924	HR 1.54 (1.41-1.69)	
Irgens, 2001	16-36	26 018	576 099	13	F HVZ	nb	nb	HR 2.95 (2.12-4.11)	Lft en jaar van bevalling PE geexcludeerd
					F B			HR 1.91 (1.26-2.91)	
Lykke 2010a	< 36	41 659	713 739	14.6	F & NF IHZ	589	7257	HR 1.30 (1.19-1.42)	Lft, jaar van bevalling, HT in zwangerschap, SGA, LGA, abruptio placentae, IUVD.
	32-36	35 255				500		HR 1.32 (1.20-1.45)	
	28-31	4698				63		HR 1.03 (0.80-1.34)	
	20-27	1706				26		HR 1.61 (1.09-2.37)	
Lykke, 2010b	<37	31 132	713 739	14.6	F HVZ	70	824	HR 1.90 (1.49-2.43)	Lft, jaar van bevalling. PE en SGA geexcludeerd
Pell, 2003	24-36	6768	112 900	14-19	F en NF B	342		HR 1.91 (1.35-2.70)	Lft, lengte, socio-economische status, PE, laagste geboortegewicht quintile, miskraam
Smith, 2000	<37	3706		35	F HVZ	nb	nb	HR 2.06 (1.22-3.47)	Maternale lengte, burgerlijke staat, bezoek privé arts, hormoon gebruik zwangerschap, bloeddruk in zwangerschap
Smith, 2001	< 36	7315	122 605	15-19	F IHZ	nb	nb	HR 1.9 (0.7-4.9)	Lft, maternale lengte, socio-economische status, essentiële HT, laagste geboortegewicht quintile, en PE
Wikstrom, 2005	<37	17 860	347 870	262 937#	F en NF IHZ	145	1959	HR 1.3 (1.1-1.5)	Lft, socio-economische status.
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met CV gebeurtenis zijn vergeleken met vrouwen zonder CV gebeurtenis									
Studie	Definitie Vroeg-geboorte (GA, mnd)	MI (N)		Gem FU (jr)	Uitkomst	Vroeg-geboorte (N)		Gecorrigeerde risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		Ja	Nee			A	NA		
Nardi, 2006	≤ 8	109	395	nb	F en NF IHZ	23	43	HR 2.09 (1.07-4.09)	HT, hypercholesterolemia, DM, roken

person-years
Afkortingen: A = aangedaan; NA = niet aangedaan; FU = follow-up; F = fataal; NF = niet fataal; HVZ = hart- en vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; B = beroerte; Ath = atherosclerose; T = trombose; PIH = pregnancy induced hypertension; PVD = perifere vasculaire aandoening; HF = hartfalen; HT = hypertensie. DM = diabetes mellitus; SGA = small for gestational age; LGA = large for gestational age; IUVD = intra-uteriene vruchtdood, IL-6 = Interleukin-6, PE = pre-eclampsie, lft = leeftijd, nb = niet bekend

Tabel 4.5.2: risico's op het ontwikkelen van diabetes mellitus (DM) in vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt								
Studie	Definitie Vroeggeboorte (GA, wk)	N		Gem FU (jr)	Aantal vrouwen met DM II (N)		Gecorrigeerde HR risico's (95% CI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met vroeggeboorte zijn vergeleken met vrouwen zonder vroeggeboorte								
Catov, 2010	<37	25 688	401 177	28	1106	10 064	1.61 (1.50-1.73)	Leeftijd eerste bevalling, pariteit, opleidingsniveau. PE, SGA en diabetes cases zijn geexcludeerd.
Lykke 2010a	20-36	41 659	713 739	14.6	662	5643	1.96 (1.78-2.16)	Leeftijd, jaar van bevalling, hypertensie in zwangerschap, SGA, LGA, abruptio placentae, IUVD. Alleen spontane vroeggeboorte
	32-36	35 255			542		1.89 (1.69-2.10)	
	28-31	4698			92		2.57 (1.92-3.45)	
	20-27	1706			28		2.14 (1.27-3.59)	
Afkortingen: A = aangedaan; FU = follow-up; GA = gestational age; HR = hazard ratio; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; LGA = large for gestational age; NA = niet aangedaan; PE = pre-eclampsie; SGA = small for gestational age								

Tabel 4.5.3: risico's op het ontwikkelen van hypertensie (HT) in vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt								
Studie	Definitie Vroeggeboorte (GA, wk)	N		Gem FU (jr)	Aantal vrouwen met hypertensie (N)		Gecorrigeerde HR risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met vroeggeboorte zijn vergeleken met vrouwen zonder vroeggeboorte								
Catov, 2010	<37	25. 688	401 177	28	2164	25563	1.27 (1.21-1.34)	Leeftijd eerste bevalling, pariteit, opleidingsniveau. PE, SGA en diabetes cases zijn geexcludeerd.
Lykke 2010a	20-36	41 659	713 739	14.6	1608	15 605	1.33 (1.25-1.43)	Leeftijd, jaar van bevalling, hypertensie in zwangerschap, SGA, LGA, abruptio placentae, IUVD. Alleen spontane vroeggeboorte
	32-36	35 255			1256		1.30 (1.20–1.40)	
	28-31	4698			269		1.50 (1.25–1.80)	
	20-27	1706			83		1.49 (1.09–2.04)	
Afkortingen: A = aangedaan; FU = follow-up; GA = gestational age; HR = hazard ratio; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; LGA = large for gestational age; NA = niet aangedaan; PE = pre-eclampsie; SGA = small for gestational age								

4.6 Groeibeperkt kind

Tabel 4.6.1: risico's op het krijgen van een fataal en/of niet-fataal CV gebeurtenis bij vrouwen die een groeibeperkt kind hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt									
Studie	Definitie SGA	N		Gem. FU (jr)	Uitkomst	CV gebeurtenissen (N)		Gecorrigeerde HR (95% CI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA			A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met een groeibeperkt kind zijn vergeleken met vrouwen zonder groeibeperkt kind									
Bonamy 2011	<-2 SD	27806	530 449	11.8	F & NF HVZ	246	1824	1.60 (1.38-1.86)	Leeftijd, jaar van bevalling, socio-economische status, geboorteland, hypertensie, diabetes mellitus, diabetes gravidum, PIH, PE, roken
					F & NF IHZ	86	388	2.19 (1.71-2.80)	
					F & NF B	149	1157	1.67 (1.39-2.01)	
Bukowski, 2012	< 2500 gr, AD ≥ 37 wk	309	6299	NA	F & NF IHZ	NA	NA	1.7 (1.1-2.8)	Familievoorgeschiednis, leeftijd, hypertensie, diabetes, roken, cholesterol
Li 2010	<p10	167 205	1 146 774	23.94	F HVZ	232	1157	1.31 (1.13-1.52)	Jaar van bevalling, regio, leeftijd, opleidingsniveau, werk, burgerlijke staat
Lykke 2010	<-2 SD	33 311	643 935	14.63	F HVZ	136	824	2.51 (2.10-3.01)	Leeftijd, jaar van bevalling NB PE en vroeggeboorte geexclueerd
Lykke 2012	-2.0 – -3.0 SD	33 366	266 178	14.6	F & NF IHZ	529	2337	1.35 (1.23-1.48)	Leeftijd, jaar van bevalling, hypertensieve aandoening zwangerschap, vroeggeboorte, abruptio placentae, IUVD
					F & NF B	629	2578	1.53 (1.40-1.67)	
	<-3.0 SD	6447			F & NF IHZ	157	2337	1.84 (1.55-2.18)	
					F & NF B	171	2578	1.91 (1.62-2.25)	
	<-2 SD	39 813	266 178	14.6	F & NF IHZ	700	2337	1.45 (1.34-1.58)	
	<-2 SD	39 813	266 178	14.6	F & NF B	800	2578	1.61 (1.49-1.74)	
Manor 2010	<p5	NA	NA	22.0	F HVZ	49		2.58 (1.04-6.41)	Leeftijd, periode, ouders opleidingsniveau, pariteit
Mongraw, 2010	<p10	14 403		37	F HVZ	39	227	1.68 (1.12-2.52)	Onbekend
Nilsson 2009	<-2 SD; 1 x SGA	69 893	1 345 374	20	F & NF HVZ	3766	48 106	1.41 (1.36-1.46)	Socio-economische status opleidingsniveau leeftijd, regio binnen Zweden
					F & NF IHZ	517	4481	1.93 (1.76-2.12)	
	<-2 SD; 2 x SGA	5658			F & NF HVZ	387	48 106	1.74 (1.58-1.93)	
					F & NF IHZ	58	4481	2.60 (1.99-3.39)	
	<-2 SD; ≥3 x SGA	504			F & NF HVZ	37	48 106	1.86 (1.35-2.57)	
					F & NF IHZ	8	4481	4.27 (2.13-8.54)	

Wikstrom 2005	<-2 SD	12 432	347 870	14.7 [#]	F & NF IHZ	150	1959	IRR 1.8 (1.6-2.3)	Leeftijd, socio-economische status, categorie van ziekenhuis geboorte, PE, vroeggeboorte
Patiëntcontrole onderzoeken waarin vrouwen met CV GEBEURTENIS vergeleken zijn met vrouwen zonder CV GEBEURTENIS									
Studie	Definitie SGA	CV gebeurtenis (N)		Gem FU (jr)	Uitkomst	SGA		Gecorrigeerde risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		ja	nee			ja	nee		
Ben-Ami, 2010	<p10	101	101	-	NF HVZ	31	17	OR 8.4 (2.36-29.9)	Geen
# berekend uit person-years									
Afkortingen: A = aangedaan; NA = niet aangedaan; FU = follow-up; F = fataal; NF = niet fataal; HVZ = hart- en vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IRR = incidence rate ratio B = beroerte; PIH = pregnancy induced hypertension, zwangerschapshypertensie; SGA = small for gestational age; IUVD = intra-uteriene vruchtdood, PE = pre-eclampsie, lft = leeftijd, nb = niet bekend									

Tabel 4.6.2: risico's op het ontwikkelen van hypertensie (HT) bij vrouwen die een groeibeperkt kind hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt											
Studie	Definitie SGA	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU (jr)		Definitie HT	Aantal met HT (N)		Gecorrigeerde risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met een groeibeperkt kind zijn vergeleken met vrouwen zonder groeibeperkt kind											
Lykke 2012	-2.0 – -3.0 SD	33 366	266 178	14.6	~41	V	1249	5302	HR 1.24 (1.16-1.32)	Lft, jaar van bevalling, hypertensieve aandoening zwangerschap, vroeggeboorte, abruptio placentae, IUVD	
	< -3.0 SD	6447					342		HR 1.20 (1.06-1.34)		
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met een groeibeperkt kind zijn vergeleken met vrouwen zonder groeibeperkt kind											
Berends, 2008	≤p5	56	106	9.3	39	39.2	II, III, IV	15	9	OR 3.15 (1.47-6.75)	Geen
Catov, 2011	<p10	192	304	8	37.3	36.5	III, IV	10	15	OR 1.39 (0.60-2.98)	Lft, ras, opleiding, inkomen, BMI, roken
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; CV gebeurtenis = hart- en vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SD = standaard deviatie; SGA = small for gestational age / groeibeperkt kind; SLE = systemische lupus erythematodes; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie											
Definitie hypertensie: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III systolische bloeddruk ≥140 mmHg; IV diastolische bloeddruk ≥90 mmHg; V ICD code											

Tabel 4.6.3: risico's op het ontwikkelen van diabetes mellitus (DM) bij vrouwen die een groeibeperkt kind hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt											
Studie	Definitie SGA	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU		Definitie DMT	Aantal vrouwen met DM (N)		Gecorrigeerde risico's (95% CI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Cohort onderzoeken waarin vrouwen met een groeibeperkt kind zijn vergeleken met vrouwen zonder groeibeperkt kind											
Lykke 2012	-2.0 – -3.0 SD	33 366	266 178	14.6	~41 jr	V	331	1892	HR 0.93 (0.83-1.05)	Lft, jaar van bevalling, hypertensieve aandoening zwangerschap, vroeggeboorte, abruptio placentae, IUVD	
	< -3.0 SD	6447					108		HR 1.04 (0.85-1.28)		
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met een groeibeperkt kind zijn vergeleken met vrouwen zonder groeibeperkt kind											

Berends, 2008	≤p5	56	106	9.3	39	39.2	VII	2	0	-	Geen
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; CV gebeurtenis = hart- en vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SD = standaard deviatie; SGA = small for gestational age / groeibeperkt kind; SLE = systemische lupus erythematodes; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie Definitie DM: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III nuchtere glucose ≥ 7.0 mmol/l; IV random glucose ≥ 11.1 mmol/l; V ICD-9 codes; VI WHO criteria; VII = onbekend; VIII medisch dossier											

Tabel 4.6.4: risico's op het ontwikkelen van **dyslipidemie** bij vrouwen die een **groeibeperkt kind** hebben gehad ten opzichte van vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt

Studie	Definitie SGA	N		Gem FU (jr)	Gem lft FU (jr)		Definitie dyslipidemie	Aantal met dyslip (N)		Gecorrigeerde HR risico's (95% BI)	Gecorrigeerd voor
		A	NA		A	NA		A	NA		
Onderzoeken met patiënten series waarin vrouwen met een groeibeperkt kind zijn vergeleken met vrouwen zonder groeibeperkt kind											
Berends, 2008	≤p5	56	106	9.3	39	39.2	II	1	1	1.89 (0.12-12.69)	Geen
Catov, 2011	≤p10	192	304	8	37.3	36.5	V	7	15	0.98 (0.40-2.54)	Lft, ras, opleiding, inkomen, BMI, roken
							IV	32	42	1.37 (0.79-2.20)	
Afkortingen: A = aangedaan door ziektebeeld; B = beroerte; BI = beroerte, ischemisch; BH = beroerte, hemorragisch; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; DR = dysritmie; F = fataal; FU = follow-up; GDM = diabetes gravidarum; HT = hypertensie; CV gebeurtenis = hart- en vaatziekten; IHZ = ischemische hartziekten; IUVD = intra-uteriene vruchtdood; MI = myocard infarct; NA = niet aangedaan door ziektebeeld; nb = niet bekend; NF = niet fataal; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension/ zwangerschapshypertensie; SD = standaard deviatie; SGA = small for gestational age / groeibeperkt kind; SLE = systemische lupus erythematodes; TE = thrombo-embolie; VG = voorgeschiedenis; VTE = veneuze thrombo-embolie											
Definitie dyslipidemie: I zelfrapportage; II medicatie gebruik; III cholesterol ≥5.0 mmol/l; IV triglyceriden ≥1.7 mmol/l; V HDL ≤0.9 mmol/l; VI totaal cholesterol ≥6.2 mmol/l											

Bijlage 5. Zoekverantwoording

Hoofdstuk 4

Onderwerp:	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
4.1 PE / zwangerschapshypertensie 4.1.1 Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis voor vrouwen met pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis? 4.1.2 Wat zijn de risico's op een ongunstig cardiovasculaire risicoprofiel voor vrouwen met pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis?	Medline (OVID), Tot jan 2013 Engels, Nederlands Embase (Elsevier)	5 exp Hypertension, Pregnancy-Induced/ (25741) 6 ((pregnancy-induced or gestational or maternal) adj3 hypertension*).ti. (1547) 7 ((transient adj3 hypertension) and pregnan*).ti. (10) 8 ("h?emolysis, elevated liver enzymes, and low platelet*" or hellp or eclampsia or pre-eclampsia or preeclampsia or (pregnancy adj3 toxemia)).ti. (11855) 9 or/5-8 (27132) 10 exp Cardiovascular Diseases/ep, et [Epidemiology, Etiology] (439592) 11 (exp Renal Insufficiency/ or calcinosis/ or exp vascular calcification/ or Hypercholesterolemia/ or exp Obesity/ or exp Electrocardiography/ or exp Hypertension/ or exp Diabetes Mellitus/ or Metabolic Syndrome X/) and (epidemiology or etiology).fs. (276102) 12 (stroke or CVA or cerebrovascular or cardiovascul* or (myocard* adj2 infarct*) or atheroscleros* or "vascular calcification*" or ((renal or kidney) adj3 (insufficienc* or failure*)) or "ischaemic attack*" or TIA or "angina pectoris" or electrocardiogra* or ecg or hypercholesterolemia or hypertension or diabet* or ((endothelial or vascular) adj2 dysfunction*) or (("left ventricular" or myocardial) adj3 hypertroph*) or (metabol* adj2 syndrome*)).ti. (630214) 13 10 or 11 or 12 (1048086) 14 9 and 13 (5425) 15 limit 14 to english language (4061) - 16 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (117463) 18 15 and 16 (57) – (SR) – keyword in reference manager: Medline-Cardio-Hypertensie-SR-23-01-2013 19 15 not 18 (3994) 'cardiovascular disease'/exp/mj OR 'kidney failure'/exp/mj OR 'diabetes mellitus'/exp/mj OR 'electrocardiography'/exp/mj OR 'hypercholesterolemia'/exp/mj OR 'hypertension'/exp/mj OR 'obesity'/exp/mj OR 'blood vessel calcification'/exp/mj OR 'metabolic syndrome x'/exp/mj OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR cerebrovascular:ab,ti OR cardiovascul*:ab,ti OR (myocard* NEAR/2 infarct*):ab,ti OR atheroscleros*:ab,ti OR (vascular NEAR/2 calcification):ab,ti OR ((renal OR kidney) NEAR/3 (insufficienc* OR failure*)):ab,ti OR (ischaemic NEAR/2 attack*):ab,ti OR tia:ab,ti OR 'angina pectoris':ab,ti OR electrocardiogra*:ab,ti OR ecg:ab,ti OR hypercholesterolemia:ab,ti OR obesity:ab,ti OR hypertension:ab,ti OR diabet*:ab,ti OR ((endothelial OR vascular) NEAR/2 dysfunction*):ab,ti OR (('left ventricular' OR myocardial) NEAR/3 hypertroph*):ab,ti OR (metabol* NEAR/2 syndrome*):ab,ti AND ('maternal hypertension'/exp/mj OR ((transient NEAR/3 hypertension):ti AND pregnan*:ab,ti) OR (('pregnancy induced' OR gestational OR maternal) NEAR/3 hypertension*):ti OR 'h?emolysis, elevated liver enzymes, and low platelet':ti OR 'h?emolysis, elevated liver enzymes, and low platelets':ti OR hellp:ti OR eclampsia:ti OR 'pre eclampsia':ti OR preeclampsia:ti OR (pregnancy NEAR/3 toxemia):ti) NOT 'conference abstract':it	7497

		AND [english]/lim AND [embase]/lim,	
4.2 PCOS 4.2.1. Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij een vrouw met PCOS? 4.2.2. Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met PCOS?	Medline (OVID), 2010- tot Dec 2012 Engels, Nederlands Embase (Elsevier)	1 Polycystic Ovary Syndrome/ (9485) 2 (((("stein-leventhal syndrome" or "Polycystic Ovar*") adj3 (Syndrome* or disease*)) or PCOS).ti,ab. (9318) 3 1 or 2 (11469) 9 exp Cardiovascular Diseases/ (1774139) 10 exp Renal Insufficiency/ or calcinosis/ or exp vascular calcification/ or Hypercholesterolemia/ or exp Obesity/ or exp Electrocardiography/ or exp Hypertension/ or exp Proteinuria/ or exp Diabetes Mellitus/ or Metabolic Syndrome X/ (904001) 11 (stroke or CVA or cerebrovascular or cardiovascul* or (myocard* adj2 infarct*) or atheroscleros* or "vascular calcification*" or ((renal or kidney) adj3 (insufficienc* or failure*)) or "ischaemic attack*" or TIA or "angina pectoris" or electrocardiogra* or ecg or hypercholesterolemia or hypertension or proteinuria or diabet* or ((endothelial or vascular) adj2 dysfunction*) or (("left ventricular" or myocardial) adj3 hypertroph*) or (metabol* adj2 syndrome*)).ti. (642987) 12 9 or 10 or 11 (2334775) 13 3 and 12 (2488) 14 limit 13 to english language (2213) 15 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (120628) 16 14 and 15 (53) 'cardiovascular disease'/exp/mj OR 'kidney failure'/exp/mj OR 'diabetes mellitus'/exp/mj OR 'electrocardiography'/exp/mj OR 'hypercholesterolemia'/exp/mj OR 'hypertension'/exp/mj OR 'obesity'/exp/mj OR 'proteinuria'/exp/mj OR 'blood vessel calcification'/exp/mj OR 'metabolic syndrome x'/exp/mj OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR cerebrovascular:ab,ti OR cardiovascul*:ab,ti OR (myocard* NEAR/2 infarct*):ab,ti OR atheroscleros*:ab,ti OR (vascular NEAR/2 calcification):ab,ti OR ((renal OR kidney) NEAR/3 (insufficienc* OR failure*)):ab,ti OR (ischaemic NEAR/2 attack*):ab,ti OR tia:ab,ti OR 'angina pectoris':ab,ti OR electrocardiogra*:ab,ti OR ecg:ab,ti OR hypercholesterolemia:ab,ti OR hypertension:ab,ti OR proteinuria:ab,ti OR diabet*:ab,ti OR ((endothelial OR vascular) NEAR/2 dysfunction*):ab,ti OR (('left ventricular' OR myocardial) NEAR/3 hypertroph*):ab,ti OR (metabol* NEAR/2 syndrome*):ti AND ('ovary polycystic disease'/exp/mj OR 'stein-leventhal syndrome':ab,ti OR ('polycystic ovary' NEAR/3 (syndrome* OR disease*)):ab,ti OR pcos:ab,ti OR 'stein-leventhal syndromes':ab,ti OR ('polycystic ovarian' NEAR/3 (syndrome* OR disease*)):ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim NOT ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (animal* NOT human*)	820
4.3 POI 4.3.1. Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij vrouwen met POI? 4.3.2. Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met POI? 4.3.3. Beïnvloedt het	Medline (OVID), Tot dec 2012 Engels, Nederlands	1 Primary Ovarian Insufficiency/ or Menopause, Premature/ or ((premature or primary) adj2 ovarian adj2 (failure or insufficiency)).ti,ab. or ((premature or early) adj3 menopause).ti,ab. (3783) 2 exp Cardiovascular Diseases/ (1770679) 3 exp Renal Insufficiency/ or calcinosis/ or exp vascular calcification/ or Hypercholesterolemia/ or exp Obesity/ or exp Electrocardiography/ or exp Hypertension/ or exp Proteinuria/ or exp Diabetes Mellitus/ or Metabolic Syndrome X/ (901853)	679

gebruik van hormoon suppletie therapie het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen?		4 (stroke or CVA or cerebrovascular or cardiovascul* or (myocard* adj2 infarct*) or atheroscleros* or "vascular calcification*" or ((renal or kidney) adj3 (insufficienc* or failure*)) or "ischaemic attack*" or TIA or "angina pectoris" or electrocardiogra* or ecg or hypercholesterolemia or obesity or hypertension or proteinuria or diabet* or ((endothelial or vascular) adj2 dysfunction*) or (("left ventricular" or myocardial) adj3 hypertroph*) or (metabol* adj2 syndrome*)),ti,ab. (1225080) 5 2 or 3 or 4 (2545477) 6 1 and 5 (505) 7 limit 6 to english language (437) 8 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (109969) 9 7 and 8 (5) – risk - epi 10 exp epidemiologic studies/ (1485441) 11 7 and 10 (104) 12 (risk* or predict* or event*).ti,ab. (2087355) 13 7 and 12 (242) 14 11 or 13 (272) 15 14 not 9 (268) – risk-epi	
	Embase (Elsevier)	('cardiovascular disease'/exp/mj OR 'kidney failure'/exp/mj OR 'diabetes mellitus'/exp/mj OR 'electrocardiography'/exp/mj OR 'hypercholesterolemia'/exp/mj OR 'hypertension'/exp/mj OR 'obesity'/exp/mj OR 'proteinuria'/exp/mj OR 'blood vessel calcification'/exp/mj OR 'metabolic syndrome x'/exp/mj OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR cerebrovascular:ab,ti OR cardiovascul*:ab,ti OR (myocard* NEAR/2 infarct*):ab,ti OR atheroscleros*:ab,ti OR (vascular NEAR/2 calcification):ab,ti OR ((renal OR kidney) NEAR/3 (insufficienc* OR failure*)):ab,ti OR (ischaemic NEAR/2 attack*):ab,ti OR tia:ab,ti OR 'angina pectoris':ab,ti OR electrocardiogra*:ab,ti OR ecg:ab,ti OR hypercholesterolemia:ab,ti OR obesity:ab,ti OR hypertension:ab,ti OR proteinuria:ab,ti OR diabet*:ab,ti OR ((endothelial OR vascular) NEAR/2 dysfunction*):ab,ti OR (('left ventricular' OR myocardial) NEAR/3 hypertroph*):ab,ti OR (metabol* NEAR/2 syndrome*):ab,ti AND ('early menopause'/exp/mj OR 'premature ovarian failure'/exp/mj OR ((premature OR primary) NEAR/2 ('ovarian failure' OR 'ovarian insufficiency')):ab,ti OR ((premature OR early) NEAR/3 menopause):ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND (risk*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR event*:ab,ti)) or 'clinical study'/exp or SR	
4.4 Herhaalde miskraam 4.4.1 Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij vrouwen met 2 of meer miskramen in de voorgeschiedenis? 4.4.2 Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met 2 of meer miskramen in de voorgeschiedenis?	Medline (OVID), Tot dec 2012 Engels, Nederlands	1 exp abortion, habitual/ (6296) 2 ((recurren* or habitual) adj3 (miscarriage* or abortion* or "pregnancy loss*")),ti,ab. (4616) 3 Abortion, Spontaneous/ (13738) 4 Recurrence/ (151907) 5 3 and 4 (204) 6 1 or 2 or 5 (7921) 7 exp Cardiovascular Diseases/ (1780857) 8 exp Renal Insufficiency/ or calcinosis/ or exp vascular calcification/ or Hypercholesterolemia/ or exp Obesity/ or exp Electrocardiography/ or exp Hypertension/ or exp Proteinuria/ or exp Diabetes Mellitus/ or Metabolic Syndrome X/ (907743) 9 (stroke or CVA or cerebrovascular or cardiovascul* or (myocard* adj2 infarct*) or atheroscleros* or "vascular calcification*" or ((renal or kidney) adj3 (insufficienc* or failure*)) or "ischaemic attack*" or TIA or "angina pectoris" or electrocardiogra* or ecg or hypercholesterolemia or obesity or hypertension or proteinuria or diabet* or ((endothelial or vascular) adj2 dysfunction*) or (("left ventricular" or myocardial)	818

		adj3 hypertroph*) or (metabol* adj2 syndrome*).ti,ab. (1292223) 10 7 or 8 or 9 (2619398) 11 6 and 10 (846) 12 limit 11 to english language (674) 17 12 not (animals/ not humans/) (670) 18 (mouse or mice or cat? or rat? or dog? or cow or horse?).ti. (1325374) 19 17 not 18 (667) 20 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (121431) 21 19 and 20 (14) 22 17 not 21 (656)	
	Embase (Elsevier)	cardiovascular disease'/exp/mj OR 'kidney failure'/exp/mj OR 'diabetes mellitus'/exp/mj OR 'electrocardiography'/exp/mj OR 'hypercholesterolemia'/exp/mj OR 'hypertension'/exp/mj OR 'obesity'/exp/mj OR 'proteinuria'/exp/mj OR 'blood vessel calcification'/exp/mj OR 'metabolic syndrome x'/exp/mj OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR cerebrovascular:ab,ti OR cardiovascul*:ab,ti OR (myocard* NEAR/2 infarct*):ab,ti OR atheroscleros*:ab,ti OR (vascular NEAR/2 calcification):ab,ti OR ((renal OR kidney) NEAR/3 (insufficienc* OR failure*)):ab,ti OR (ischaemic NEAR/2 attack*):ab,ti OR tia:ab,ti OR 'angina pectoris':ab,ti OR electrocardiogra*:ab,ti OR ecg:ab,ti OR hypercholesterolemia:ab,ti OR obesity:ab,ti OR hypertension:ab,ti OR proteinuria:ab,ti OR diabet*:ab,ti OR ((endothelial OR vascular) NEAR/2 dysfunction*):ab,ti OR (("left ventricular" OR myocardial) NEAR/3 hypertroph*):ab,ti OR (metabol* NEAR/2 syndrome*):ab,ti AND ('recurrent abortion'/exp/mj OR ((recurren* OR habitual) NEAR/3 (miscarriage* OR abortion* OR 'pregnancy loss' OR 'pregnancy losses')):ab,ti OR ('spontaneous abortion'/exp/mj AND 'recurrent disease'/exp)) AND [english]/lim AND [embase]/lim 'not conference abstract':it	
4.5 Vroeggeboorte 4.5.1. Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis voor vrouwen met één vroeggeboorte (bevalling voor de 37 weken amenorroe duur) in de voorgeschiedenis? 4.5.2. Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis voor vrouwen met meerdere vroeggeboortes in de voorgeschiedenis? 4.5.3. Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis?	Medline (OVID), Tot dec 2012 Engels, Nederlands	1 exp Obstetric Labor, Premature/ (16630) 2 ((preterm or premature) adj3 (birth* or deliver*).ti,ab. (21419) 3 1 or 2 (29988) 4 exp Cardiovascular Diseases/ (1780857) 5 exp Renal Insufficiency/ or calcinosis/ or exp vascular calcification/ or Hypercholesterolemia/ or exp Obesity/ or exp Electrocardiography/ or exp Hypertension/ or exp Proteinuria/ or exp Diabetes Mellitus/ or Metabolic Syndrome X/ (907743) 6 (stroke or CVA or cerebrovascular or cardiovascul* or (myocard* adj2 infarct*) or atheroscleros* or "vascular calcification*" or ((renal or kidney) adj3 (insufficienc* or failure*)) or "ischaemic attack*" or TIA or "angina pectoris" or electrocardiogra* or ecg or hypercholesterolemia or obesity or hypertension or proteinuria or diabet* or ((endothelial or vascular) adj2 dysfunction*) or (("left ventricular" or myocardial) adj3 hypertroph*) or (metabol* adj2 syndrome*).ti,ab. (1292223) 7 4 or 5 or 6 (2619398) 8 3 and 7 (4756) 13 limit 8 to english language (3950) 16 mothers/ or (maternal adj6 (cardiovascular or risk*).ti,ab. (32037) 17 13 and 16 (312) 22 (preterm and cardiovascular).ti. (72) 23 8 and 22 (28) 24 17 or 23 (337)	532

	Embase (Elsevier)	('cardiovascular disease'/exp/mj OR 'kidney failure'/exp/mj OR 'diabetes mellitus'/exp/mj OR 'electrocardiography'/exp/mj OR 'hypercholesterolemia'/exp/mj OR 'hypertension'/exp/mj OR 'obesity'/exp/mj OR 'proteinuria'/exp/mj OR 'blood vessel calcification'/exp/mj OR 'metabolic syndrome x'/exp/mj OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR cerebrovascular:ab,ti OR cardiovascul*:ab,ti OR (myocard* NEAR/2 infarct*):ab,ti OR atheroscleros*:ab,ti OR (vascular NEAR/2 calcification):ab,ti OR ((renal OR kidney) NEAR/3 (insufficienc* OR failure*)):ab,ti OR (ischaemic NEAR/2 attack*):ab,ti OR tia:ab,ti OR 'angina pectoris':ab,ti OR electrocardiogra*:ab,ti OR ecg:ab,ti OR hypercholesterolemia:ab,ti OR obesity:ab,ti OR hypertension:ab,ti OR proteinuria:ab,ti OR diabet*:ab,ti OR ((endothelial OR vascular) NEAR/2 dysfunction*):ab,ti OR (('left ventricular' OR myocardial) NEAR/3 hypertroph*):ab,ti OR (metabol* NEAR/2 syndrome*):ab,ti) AND ('premature labor'/exp/mj OR ((preterm OR premature) NEAR/3 (birth* OR deliver*)):ab,ti) AND ((maternal NEAR/6 (cardiovascular OR risk*)):ab,ti OR 'mother'/exp) AND [english]/lim AND [jembase]/lim NOT 'conference abstract':it	
4.6 Groeibeperkt kind 4.6.1 Wat is het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij vrouwen met een kind met een groeibeperkt kind (<p10) in de voorgeschiedenis? 4.6.2 Wat is het cardiovasculaire risicoprofiel van vrouwen met een kind met een groeibeperkt kind (<p10) in de voorgeschiedenis?	Medline (OVID), Tot dec 2012 Engels, Nederlands	1 ("small for gestational age" or SGA or ("intrauterine growth" adj3 (restriction or retardation)) or ("fetal growth" adj3 (restriction or retardation)) or IUGR).ti,ab. or Fetal Growth Retardation/ or infant, small for gestational age/ (23549) 2 exp Cardiovascular Diseases/ (1781176) 3 exp Renal Insufficiency/ or calcinosis/ or exp vascular calcification/ or Hypercholesterolemia/ or exp Obesity/ or exp Electrocardiography/ or exp Hypertension/ or exp Proteinuria/ or exp Diabetes Mellitus/ or Metabolic Syndrome X/ (908008) 4 (stroke or CVA or cerebrovascular or cardiovascul* or (myocard* adj2 infarct*) or atheroscleros* or "vascular calcification*" or ((renal or kidney) adj3 (insufficienc* or failure*)) or "ischaemic attack*" or TIA or "angina pectoris" or electrocardiogra* or ecg or hypercholesterolemia or obesity or hypertension or proteinuria or diabet* or ((endothelial or vascular) adj2 dysfunction*) or ("left ventricular" or myocardial) adj3 hypertroph*) or (metabol* adj2 syndrome*)):ti,ab. (1292793) 5 2 or 3 or 4 (2620184) 6 1 and 5 (6023) 7 (Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth).m_titl. (1) 8 "Maternal cardiovascular disease risk in relation to the number of offspring born small for gestational age: national, multi-generational study of 2.7 million births".m_titl. (1) 9 7 or 8 (2) 10 6 and 9 (2) 11 limit 10 to english language (2) 12 limit 6 to english language (5277) 13 mothers/ or maternal.ti. or (maternal adj6 risk*).ti,ab. (74353) 14 12 and 13 (714) 17 mothers/ or (maternal adj6 (cardiovascular or risk*)):ti,ab. (32045) 18 12 and 17 (295)	361
	Embase (Elsevier)	'cardiovascular disease'/exp/mj OR 'kidney failure'/exp/mj OR 'diabetes mellitus'/exp/mj OR 'electrocardiography'/exp/mj OR 'hypercholesterolemia'/exp/mj OR 'hypertension'/exp/mj OR 'obesity'/exp/mj OR 'proteinuria'/exp/mj OR 'blood vessel calcification'/exp/mj OR 'metabolic syndrome x'/exp/mj OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR cerebrovascular:ab,ti OR cardiovascul*:ab,ti OR (myocard* NEAR/2 infarct*):ab,ti OR atheroscleros*:ab,ti OR (vascular NEAR/2 calcification):ab,ti OR ((renal OR kidney) NEAR/3 (insufficienc* OR failure*)):ab,ti OR (ischaemic NEAR/2 attack*):ab,ti OR tia:ab,ti	

		OR 'angina pectoris':ab,ti OR electrocardiogra*:ab,ti OR ecg:ab,ti OR hypercholesterolemia:ab,ti OR obesity:ab,ti OR hypertension:ab,ti OR proteinuria:ab,ti OR diabet*:ab,ti OR ((endothelial OR vascular) NEAR/2 dysfunction*):ab,ti OR (('left ventricular' OR myocardial) NEAR/3 hypertroph*):ab,ti OR (metabol* NEAR/2 syndrome*):ab,ti AND ('intrauterine growth retardation'/exp/mj OR 'small for date infant'/exp/mj) AND ('small for gestational age':ab,ti OR sga:ab,ti OR ('intrauterine growth' NEAR/3 (restriction OR retardation)):ab,ti OR ('fetal growth' NEAR/3 (restriction OR retardation)):ab,ti OR iugr:ab,ti) AND ('mother'/exp OR (maternal NEAR/6 (cardiovascular OR risk*)):ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim,	
--	--	---	--

Hoofdstuk 5

Onderwerp:	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
Optimale cardiovasculaire gezondheid	Medline (OVID), 2010 tot juli 2013 Engels, Nederlands	5 "Ideal Cardiovascular Health".ti,ab. (44) 6 "cardiovascular health metrics".ti,ab. (14) 7 ((AHA or "American Heart Association") adj6 ("Cardiovascular Health" or metrics)).ti,ab. (33) 8 5 or 6 or 7 (62) 9 "American Heart Association"/ (1648) 10 Health Behavior/ (33698) 11 Health Status/ (59688) 12 Health Status Indicators/ (20603) 13 "Proportional Hazards Models"/ (43870) 14 *"Cardiovascular Diseases"/ (65973) 15 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (213259) 16 9 and 15 (314) 17 8 or 16 (364) 18 limit 17 to (yr="2010 -Current" and (dutch or english)) (159)	208
	Embase (Elsevier)	'ideal cardiovascular health':ab,ti OR 'cardiovascular health metrics':ab,ti OR ((aha OR 'american heart association') NEAR/6 ('cardiovascular health' OR metrics)):ab,ti,109,	

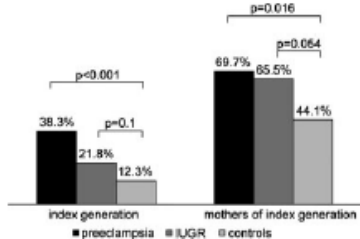
Bijlage 6. Evidencetabellen

4.1 PE/zwangschapshypertensie

Reference	Study type	Characteristics	Determinant (D)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																									
Adams, 1961	Design Case-control study N = 531 Country UK	Aim of the study: whether blood-pressure in middle-aged parous women depends on whether or not they have had pre-eclampsia and to compare the blood-pressure of parous women with those of nulliparous women. Inclusion criteria - women delivered in the Aberdeen Maternity Hospital between 1938-43 and were primiparae and under 30 years of age Exclusion criteria	Determinant 1) Severe PE in first pregnancy N = 53 2) Mild PE in first pregnancy = PIH N = 96	Controls 3) Normal BP in first pregnancy N = 185 4) Nulliparae aged 35-50 N = 197	Primary outcomes: Blood-pressure Secondary outcomes: Follow up: 1) 16.9 yr 2) 17.6 yr 3) 17.8 yr	Primary outcomes: TABLE I—AVERAGE PERSONAL CHARACTERISTICS AND BLOOD-PRESSURES OF FOUR GROUPS OF WOMEN AGED 35–50 YEARS (Groups 1, 2, and 3 are defined according to the nature of their first pregnancies. Numbers in parentheses are standard errors of the means.) <table><tr><th>—</th><th>Group 1 (severe pre-eclampsia)</th><th>Group 2 (mild pre-eclampsia)</th><th>Group 3 (no pre-eclampsia)</th><th>Group 4 (nulliparae)</th></tr><tr><td>Number of subjects</td><td>53</td><td>96</td><td>185</td><td>197</td></tr><tr><td>Weight (lb.)</td><td>139.9 (3.0)</td><td>144.0 (2.7)</td><td>137.3 (1.9)</td><td>135.9 (1.5)</td></tr><tr><td>Height (in.)</td><td>61.9 (0.25)</td><td>62.0 (0.21)</td><td>61.8 (0.16)</td><td>62.8 (0.18)</td></tr><tr><td>Age (years)</td><td>42.8 (0.5)</td><td>41.6 (0.4)</td><td>42.0 (0.3)</td><td>45.0 (0.2)</td></tr><tr><td>Interval since delivery of first child (years)</td><td>16.9 (0.4)</td><td>17.6 (0.2)</td><td>17.8 (0.8)</td><td>.. ..</td></tr><tr><td>Systolic pressure (mm. Hg)</td><td>138 (2.3)</td><td>147 (2.3)</td><td>132 (1.3)</td><td>137 (1.4)</td></tr><tr><td>Diastolic pressure (mm. Hg)</td><td>89 (1.3)</td><td>93 (1.3)</td><td>84 (0.7)</td><td>86 (0.8)</td></tr></table> TABLE II—PERCENTAGE INCIDENCES OF “HYPERTENSION” IN EACH GROUP <table><tr><th>Group</th><th>Systolic pressure 140 mm. Hg or over %</th><th>Diastolic pressure 90 mm. Hg or over %</th></tr><tr><td>1. Severe pre-eclampsia</td><td>43</td><td>40</td></tr><tr><td>2. Mild pre-eclampsia</td><td>58</td><td>60</td></tr><tr><td>3. Non-pre-eclampsia</td><td>26</td><td>21</td></tr><tr><td>4. Nulliparae</td><td>41</td><td>35</td></tr></table> TABLE III—MEAN SYSTOLIC AND DIASTOLIC BLOOD-PRESSURES (mm. Hg) AT FOLLOW-UP RELATED TO PRE-ECLAMPSIA IN FIRST PREGNANCY AND HYPERTENSION IN SUBSEQUENT PREGNANCIES (Systolic blood-pressures on the left, diastolic on the right. Numbers in parentheses represent numbers in subgroups.) <table><tr><th rowspan="2">Hypertension in subsequent pregnancies</th><th colspan="6">Pre-eclampsia in first pregnancy</th></tr><tr><th>Severe (group 1)</th><th>Mild (group 2)</th><th>None (group 3)</th><th>Severe (group 1)</th><th>Mild (group 2)</th><th>None (group 3)</th></tr><tr><td>No subsequent pregnancies</td><td>142</td><td>150</td><td>135</td><td>90 (9)</td><td>94 (20)</td><td>83 (23)</td></tr><tr><td>No hypertension</td><td>133</td><td>139</td><td>129</td><td>87 (10)</td><td>88 (26)</td><td>83 (101)</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>138</td><td>149</td><td>136</td><td>89 (34)</td><td>96 (50)</td><td>86 (61)</td></tr></table>	—	Group 1 (severe pre-eclampsia)	Group 2 (mild pre-eclampsia)	Group 3 (no pre-eclampsia)	Group 4 (nulliparae)	Number of subjects	53	96	185	197	Weight (lb.)	139.9 (3.0)	144.0 (2.7)	137.3 (1.9)	135.9 (1.5)	Height (in.)	61.9 (0.25)	62.0 (0.21)	61.8 (0.16)	62.8 (0.18)	Age (years)	42.8 (0.5)	41.6 (0.4)	42.0 (0.3)	45.0 (0.2)	Interval since delivery of first child (years)	16.9 (0.4)	17.6 (0.2)	17.8 (0.8)		Systolic pressure (mm. Hg)	138 (2.3)	147 (2.3)	132 (1.3)	137 (1.4)	Diastolic pressure (mm. Hg)	89 (1.3)	93 (1.3)	84 (0.7)	86 (0.8)	Group	Systolic pressure 140 mm. Hg or over %	Diastolic pressure 90 mm. Hg or over %	1. Severe pre-eclampsia	43	40	2. Mild pre-eclampsia	58	60	3. Non-pre-eclampsia	26	21	4. Nulliparae	41	35	Hypertension in subsequent pregnancies	Pre-eclampsia in first pregnancy						Severe (group 1)	Mild (group 2)	None (group 3)	Severe (group 1)	Mild (group 2)	None (group 3)	No subsequent pregnancies	142	150	135	90 (9)	94 (20)	83 (23)	No hypertension	133	139	129	87 (10)	88 (26)	83 (101)	Hypertension	138	149	136	89 (34)	96 (50)	86 (61)	Clearly defined groups: Yes, <i>severe pre-eclampsia</i> was defined as a rise of the diastolic blood-pressure in the last trimester to 90 mmHg or more, on at least two occasions, together with definite proteinuria (0.25 g. per litre, or more). <i>Mild pre-eclampsia</i> was defined as a rise of diastolic pressure in the last trimester to 90 mmHg or more on at least two occasions, without proteinuria. The blood-pressure fell to normal during the puerperium. <i>Controls</i> had diastolic pressures below 90 mmHg throughout their first pregnancies and who had no proteinuria. Selection bias: Possible, see selective loss to follow up Method of assessing the outcome appropriately: Yes, all interviews and examinations were by one investigator (E. M. A.) except for 21 nulliparous factory workers who were seen by I. MacG. Selective loss to follow up: Yes, suitable cases with an address in Aberdeen were written to participate in the study. By these means, about half the cases at risk were contacted. Very few refused to cooperate. Identification confounders and correction in analysis: No Funding:
—	Group 1 (severe pre-eclampsia)	Group 2 (mild pre-eclampsia)	Group 3 (no pre-eclampsia)	Group 4 (nulliparae)																																																																																												
Number of subjects	53	96	185	197																																																																																												
Weight (lb.)	139.9 (3.0)	144.0 (2.7)	137.3 (1.9)	135.9 (1.5)																																																																																												
Height (in.)	61.9 (0.25)	62.0 (0.21)	61.8 (0.16)	62.8 (0.18)																																																																																												
Age (years)	42.8 (0.5)	41.6 (0.4)	42.0 (0.3)	45.0 (0.2)																																																																																												
Interval since delivery of first child (years)	16.9 (0.4)	17.6 (0.2)	17.8 (0.8)																																																																																													
Systolic pressure (mm. Hg)	138 (2.3)	147 (2.3)	132 (1.3)	137 (1.4)																																																																																												
Diastolic pressure (mm. Hg)	89 (1.3)	93 (1.3)	84 (0.7)	86 (0.8)																																																																																												
Group	Systolic pressure 140 mm. Hg or over %	Diastolic pressure 90 mm. Hg or over %																																																																																														
1. Severe pre-eclampsia	43	40																																																																																														
2. Mild pre-eclampsia	58	60																																																																																														
3. Non-pre-eclampsia	26	21																																																																																														
4. Nulliparae	41	35																																																																																														
Hypertension in subsequent pregnancies	Pre-eclampsia in first pregnancy																																																																																															
	Severe (group 1)	Mild (group 2)	None (group 3)	Severe (group 1)	Mild (group 2)	None (group 3)																																																																																										
No subsequent pregnancies	142	150	135	90 (9)	94 (20)	83 (23)																																																																																										
No hypertension	133	139	129	87 (10)	88 (26)	83 (101)																																																																																										
Hypertension	138	149	136	89 (34)	96 (50)	86 (61)																																																																																										

							Not reported																																																																																																															
Arnadottir, 2005	Design Case-control study N = 629 Country Iceland	Aim of the study: To determine whether an association exists between hypertension in pregnancy and later development of cardiovascular disease. Inclusion criteria <u>PE</u> - women with hypertension in pregnancy in the years 1931-47 at the Landspítali University Hospital in Reykjavik Controls: - delivering before or after the case and matched for parity and age Exclusion criteria - incomplete records - mortality as a result of the hypertensive disease during pregnancy - a history of underlying diabetes, renal disorders or other medical disease at the time of delivery and pre-existing hypertension	Determinant Hypertensive disease in pregnancy N = 325	Controls non-hypertensive, non-proteinuric control women, delivering just before or after the case woman, usually within two months and matched for parity and for age N = 629	Primary outcomes: death due to to ischemic heart disease, stroke or cancer Secondary outcomes: Follow up: 31st December 1996 Cases: 50 yr Controls: 55 yr	Primary outcomes: At the end of the follow up period, 194 (59.7%) of the cases and 331 (52.6%) of the controls had died. Death with any evidence of ischaemic heart disease was significantly more common (n = 79/325, 24.3%) in the cases than among controls (n = 92/629, 14.6%) (RR 1.66; 95% CI 1.27–2.17) Cerebrovascular event deaths were 31 (9.5%) among cases and 41 (6.5%) in the controls (RR 1.46; 95% CI 0.94–2.28). Deaths from all cardiovascular causes were 110 (33.8%) of cases and 133 (21.1%) of controls (RR 1.60; 95% CI 1.29–1.98). <table><caption>Table 1. Death from ischemic heart disease (IHD), cerebral vascular events (CVE) and cancer among women who had suffered hypertension in pregnancy (n = 325) and among non-hypertensive control women (n = 629) by age at death below and after 65 years.</caption><tr><th rowspan="2">Age (years)</th><th rowspan="2">Cause of death</th><th colspan="2">Cases</th><th colspan="2">Controls</th><th rowspan="2">RR</th><th rowspan="2">95% CI</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>%</th></tr><tr><td rowspan="4">≤64</td><td>IHD</td><td>15</td><td>4.6</td><td>12</td><td>1.9</td><td>2.4</td><td>1.16–5.02</td></tr><tr><td>CVE</td><td>13</td><td>4.0</td><td>3</td><td>0.5</td><td>8.4</td><td>2.58–27.28</td></tr><tr><td>CVE + IHD</td><td>28</td><td>8.6</td><td>15</td><td>2.4</td><td>3.6</td><td>1.98–6.61</td></tr><tr><td>Cancer</td><td>27</td><td>8.3</td><td>31</td><td>4.9</td><td>1.7</td><td>1.03–2.76</td></tr><tr><td rowspan="4">≥65</td><td>IHD</td><td>64</td><td>19.7</td><td>80</td><td>12.7</td><td>1.5</td><td>1.15–2.08</td></tr><tr><td>CVE</td><td>18</td><td>5.5</td><td>38</td><td>6.0</td><td>0.9</td><td>0.53–1.57</td></tr><tr><td>CVE + IHD</td><td>81</td><td>24.9</td><td>118</td><td>18.8</td><td>1.3</td><td>1.03–1.70</td></tr><tr><td>Cancer</td><td>34</td><td>10.5</td><td>66</td><td>10.5</td><td>1.0</td><td>0.67–1.47</td></tr></table> <table><caption>Table 2. Hypertensive disease in the case pregnancies classified by severity and the relation to all later deaths from any cause and deaths from ischaemic heart disease among cases and controls. Total number of women in the groups (potentially at risk) and total deaths from all causes are given. Values are presented as n or n (%).</caption><tr><th rowspan="2">Hypertensive disease in pregnancy (cases)</th><th colspan="2">Total number</th><th colspan="2">Total deaths</th><th colspan="2">Deaths from ischaemic heart disease</th></tr><tr><th>Cases</th><th>Controls</th><th>Cases</th><th>Controls</th><th>Cases</th><th>Controls</th></tr><tr><td>Eclampsia</td><td>37</td><td>73</td><td>22</td><td>36</td><td>13 (35)</td><td>4 (14)</td></tr><tr><td>Severe pre-eclampsia</td><td>96</td><td>181</td><td>64</td><td>104</td><td>26 (27)</td><td>30 (11)</td></tr><tr><td>Mild/moderate pre-eclampsia</td><td>70</td><td>137</td><td>39</td><td>65</td><td>18 (26)</td><td>19 (16)</td></tr><tr><td>Hypertension only</td><td>122</td><td>238</td><td>69</td><td>126</td><td>22 (18)</td><td>39 (17)</td></tr></table>	Age (years)	Cause of death	Cases		Controls		RR	95% CI	n	%	n	%	≤64	IHD	15	4.6	12	1.9	2.4	1.16–5.02	CVE	13	4.0	3	0.5	8.4	2.58–27.28	CVE + IHD	28	8.6	15	2.4	3.6	1.98–6.61	Cancer	27	8.3	31	4.9	1.7	1.03–2.76	≥65	IHD	64	19.7	80	12.7	1.5	1.15–2.08	CVE	18	5.5	38	6.0	0.9	0.53–1.57	CVE + IHD	81	24.9	118	18.8	1.3	1.03–1.70	Cancer	34	10.5	66	10.5	1.0	0.67–1.47	Hypertensive disease in pregnancy (cases)	Total number		Total deaths		Deaths from ischaemic heart disease		Cases	Controls	Cases	Controls	Cases	Controls	Eclampsia	37	73	22	36	13 (35)	4 (14)	Severe pre-eclampsia	96	181	64	104	26 (27)	30 (11)	Mild/moderate pre-eclampsia	70	137	39	65	18 (26)	19 (16)	Hypertension only	122	238	69	126	22 (18)	39 (17)	Clearly defined groups: Yes, <i>eclampsia</i> was defined as a seizure either antenatally, in labour or within 24 hours of delivery in a woman with raised blood pressure (BP) after 20 weeks of gestation, <i>severe pre-eclampsia</i> as a BP ≥ 160/110 mmHg with or without proteinuria or BP ≥ 160/100 with proteinuria (two assessments) after 20 weeks of gestation, <i>mild preeclampsia</i> as BP ≥ 140/90 with proteinuria and <i>gestational hypertension</i> as BP ≥ 140/90 without proteinuria after 20 weeks of gestation. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Information on whether the women were alive at 31st December 1996 was obtained from the national identity files of the Statistical Bureau of Iceland and the death certificate was inspected. ICD 9 410–414.9, Selective loss to follow up: Yes, well described. Identification confounders and correction in analysis: No information on smoking habits Funding: Grant from the Landspítali University Hospital Research Fund
Age (years)	Cause of death	Cases		Controls		RR			95% CI																																																																																																													
		n	%	n	%																																																																																																																	
≤64	IHD	15	4.6	12	1.9	2.4	1.16–5.02																																																																																																															
	CVE	13	4.0	3	0.5	8.4	2.58–27.28																																																																																																															
	CVE + IHD	28	8.6	15	2.4	3.6	1.98–6.61																																																																																																															
	Cancer	27	8.3	31	4.9	1.7	1.03–2.76																																																																																																															
≥65	IHD	64	19.7	80	12.7	1.5	1.15–2.08																																																																																																															
	CVE	18	5.5	38	6.0	0.9	0.53–1.57																																																																																																															
	CVE + IHD	81	24.9	118	18.8	1.3	1.03–1.70																																																																																																															
	Cancer	34	10.5	66	10.5	1.0	0.67–1.47																																																																																																															
Hypertensive disease in pregnancy (cases)	Total number		Total deaths		Deaths from ischaemic heart disease																																																																																																																	
	Cases	Controls	Cases	Controls	Cases	Controls																																																																																																																
Eclampsia	37	73	22	36	13 (35)	4 (14)																																																																																																																
Severe pre-eclampsia	96	181	64	104	26 (27)	30 (11)																																																																																																																
Mild/moderate pre-eclampsia	70	137	39	65	18 (26)	19 (16)																																																																																																																
Hypertension only	122	238	69	126	22 (18)	39 (17)																																																																																																																
Ben-Ami, 2010	Design Case-control study N = 202 Country Israel	Aim of the study: To determine if adverse pregnancy outcomes are associated with atherothrombotic occlusive vascular disease (AOVD) in premenopausal women. Inclusion criteria	Determinant Women with AOVD N = 101	Controls Healthy woman with no history of AOVD N = 101	Primary outcomes: Past pregnancy complications in premenopausal women with AOVD.	Primary outcomes: Of the 101 women with AOVD who met the study criteria, 53 had a Myocardial ischemic event, of them 36 (68%) had 1 vessel disease and 17 (32%) had ≥2 vessel disease. Of the 33 women with a cerebrovascular event, 24 (73%) had transient ischemic attack and 9 (22%) had ischemic stroke. Of the 15 with a peripheral ischemic event, 9 (60%) had aortoiliac and 6 (40%) had nonaortoiliac event. Thirty-two women had recurrent events. The mean age of the women at the time of the atherothrombotic	Clearly defined groups: Yes, following definitions were used: habitual abortions, as ≥3 consecutive abortions; preterm delivery, as delivery between 23 and 36 weeks of gestation. IUGR was defined as birth weight below the 10th percentile of Israeli growth curves, excluding growth restriction due to fetal malformations or aneuploidy.																																																																																																															

		- women aged less than 50 years with documented AOVD whowere followed and treated (as inpatients or outpatients) at Rabin Medical Center between 1995 and 2004. - controls: Each patient in the study group was matched sequentially for age at the time of the thrombotic event (within less than 2 years) and body mass index (BMI) (within less than 2 kg/m2) with a healthy woman with no personal history of AOVD (1:1 ratio). Exclusion criteria - Women who had died prior to the present analysis were excluded, as were women who had never been pregnant, were lost at follow up, or refused to participate, and women in whom the vascular event was known to be related to another cause, such as coronary spasm, emboli, cranial hemorrhage, tumor, arteritis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, drug use, malignancy, or severe migraine. - diabetes type I			Secondary outcomes: Follow up:	occlusive vascular event was 43.3±5.7 years. Table 2 Obstetric parameters in the patients and controls (univariate analysis). <table><tr><th>Variable</th><th>Patients (n = 101)</th><th>Controls (n = 101)</th><th>P value</th></tr><tr><td>Gravidity*</td><td>4.99 ± 2.70</td><td>3.79 ± 1.76</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Parity*</td><td>3.47 ± 1.82</td><td>2.91 ± 1.31</td><td>0.012</td></tr><tr><td>One or more spontaneous abortions</td><td>35 (35)</td><td>30 (30)</td><td>0.451</td></tr><tr><td>One or more induced abortions</td><td>31 (31)</td><td>17 (17)</td><td>0.021</td></tr><tr><td>Recurrent pregnancy loss (3 or more consecutive abortions)</td><td>6 (6)</td><td>1 (1)</td><td>0.11</td></tr><tr><td>Fetal loss</td><td>9 (9)</td><td>5 (5)</td><td>0.283</td></tr><tr><td>Placental abruption</td><td>4 (4)</td><td>2 (2)</td><td>0.447</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>25 (25)</td><td>12 (12)</td><td>0.028</td></tr><tr><td>Intrauterine growth restriction</td><td>31 (31)</td><td>17 (17)</td><td>0.020</td></tr><tr><td>Gestational diabetes mellitus</td><td>17 (17)</td><td>4 (4)</td><td>0.005</td></tr><tr><td>Preeclampsia</td><td>20 (20)</td><td>3 (3)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Pregnancy-induced hypertension</td><td>23 (23)</td><td>5 (5)</td><td><0.001</td></tr></table> *Values are mean ± SD. All other values are n(%).	Variable	Patients (n = 101)	Controls (n = 101)	P value	Gravidity*	4.99 ± 2.70	3.79 ± 1.76	<0.001	Parity*	3.47 ± 1.82	2.91 ± 1.31	0.012	One or more spontaneous abortions	35 (35)	30 (30)	0.451	One or more induced abortions	31 (31)	17 (17)	0.021	Recurrent pregnancy loss (3 or more consecutive abortions)	6 (6)	1 (1)	0.11	Fetal loss	9 (9)	5 (5)	0.283	Placental abruption	4 (4)	2 (2)	0.447	Preterm delivery	25 (25)	12 (12)	0.028	Intrauterine growth restriction	31 (31)	17 (17)	0.020	Gestational diabetes mellitus	17 (17)	4 (4)	0.005	Preeclampsia	20 (20)	3 (3)	<0.001	Pregnancy-induced hypertension	23 (23)	5 (5)	<0.001	Preeclampsia and pregnancy-induced hypertension (PIH) were defined according to the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [8]. Gestational diabetes mellitus (GDM) was defined according to the American College of Obstetricians and Gynecologists Selection bias: Possible, case-control study Method of assessing the outcome appropriately: The files were reviewed for classical risk factors for AOVD(ICD-9) and complications of pregnancy (abortions, pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, gestational diabetes, intrauterine growth restriction (IUGR), fetal loss and preterm delivery). Findings were compared with healthy women matched for age and body mass index. Hypertension was defined as the use of antihypertensive drugs and/or systolic blood pressure ≥140 mmHg and/or diastolic ≥90 mmHg; dyslipidemia, as the use of statins or a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) level of N160 mg/dL; type 2 diabetes mellitus, as the use of blood-glucose-lowering medication and/or a fasting glucose plasma level of N126 mg/dL and/or symptoms of diabetes plus a random blood glucose concentration of ≥200 mg/dL. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Not reported
Variable	Patients (n = 101)	Controls (n = 101)	P value																																																								
Gravidity*	4.99 ± 2.70	3.79 ± 1.76	<0.001																																																								
Parity*	3.47 ± 1.82	2.91 ± 1.31	0.012																																																								
One or more spontaneous abortions	35 (35)	30 (30)	0.451																																																								
One or more induced abortions	31 (31)	17 (17)	0.021																																																								
Recurrent pregnancy loss (3 or more consecutive abortions)	6 (6)	1 (1)	0.11																																																								
Fetal loss	9 (9)	5 (5)	0.283																																																								
Placental abruption	4 (4)	2 (2)	0.447																																																								
Preterm delivery	25 (25)	12 (12)	0.028																																																								
Intrauterine growth restriction	31 (31)	17 (17)	0.020																																																								
Gestational diabetes mellitus	17 (17)	4 (4)	0.005																																																								
Preeclampsia	20 (20)	3 (3)	<0.001																																																								
Pregnancy-induced hypertension	23 (23)	5 (5)	<0.001																																																								
Berends, 2008	Design Case-control study	Aim of the study: to provide biochemical and anthropometric evidence to substantiate	Determinant Preeclampsia N = 50	Controls Uncomplicate d pregnancies	Primary outcomes: anthropome trics, lipids,	Primary outcomes: Diagnosis of hypertension was 5 times more common in formerly preeclamptic women compared with control subjects (46.7% versus 8.9%; P<0.001) and 3 times in women with IUGR-complicated	Clearly defined groups: Yes, Preeclampsia was defined as de novo hypertension (systolic: ≥ 140 mm Hg; diastolic: ≥90 mm Hg) and proteinuria as																																																				

	N = 212 the hypothesis that cardiovascular risk factors are constitutional in women with a history of pregnancies complicated by preeclampsia or IUGR. Inclusion criteria - preeclampsia - IUGR - singletons Exclusion criteria - pregnant - postmenopausal - DM - Lipid-lowering or antihypertensive medication use		N = 106 glucose levels, blood pressure measurements, and IMT Secondary outcomes: Follow up: Time interval delivery – study, mean, y Preeclampsia 7 (± 5.6) IUGR 9.3 (± 4.6) Controls 13.1 (± 5.7)	pregnancies (26.9% versus 8.9%; $P < 0.01$). Early Versus Late-Onset Preeclampsia Diastolic blood pressure was higher in women with early onset preeclampsia compared with those with late-onset disease (median, interquartile range: 88 mm Hg, 77 to 93 mm Hg for early onset; 81 mm Hg, 72 to 88 mm Hg for late onset; $P = 0.04$). Diagnosis of hypertension was more common in the early onset than the late-onset group (66.7% for early onset and 34.4% for late onset; $P = 0.04$). No significant differences were found in the remaining risk factors. The prevalence of metabolic syndrome in the index generation was 3-fold higher in women with a history of preeclampsia compared with control subjects (Figure 2).  Figure 2. Prevalence of metabolic syndrome in index generation and mothers of index generation. All of the participants were included except for 3 pregnant women in the preeclampsia group.	≥ 300 mg/24 hours or $\geq 1+$ on semiquantitative analysis. Preeclampsia was considered as “early onset” when it was diagnosed before 34 weeks of gestation and as “late-onset” when diagnosed after a gestational age of 34 weeks. Hypertension was defined as diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, and/or a systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg, and/or use of antihypertensive medication. Metabolic syndrome was retrospectively defined according to the consensus statement from the International Diabetes Federation. According to this definition, for a woman to be defined as having metabolic syndrome, she must have central obesity (waist circumference ≥ 80 cm) plus any 2 of 4 additional factors; raised triglycerides (≥ 1.7 mmol/L), reduced high-density lipoprotein cholesterol (< 1.29 mmol/L or treatment for lipid abnormalities), raised blood pressure (systolic blood pressure ≥ 130 or diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg or treatment of previously diagnosed hypertension), or raised fasting glucose (≥ 5.6 mmol/L or previously diagnosed type 2 diabetes). Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Yes, women with a history of preeclampsia or a pregnancy complicated by IUGR were selected from the Genetic Research in Isolated Populations population. If preeclampsia and IUGR co-occurred ($n = 8$), women were categorized in the preeclampsia Group. Diagnoses were confirmed by the research physician after reviewing the medical charts. Control subjects and their parents were recruited from participants of the Erasmus Rucphen Family Selective loss to follow up: No Identification confounders and
--	--	--	--	---	--

						<table><tr><th colspan="4">Table 2. Cardiovascular Risk Factors of Index Generation and Parents of Index Generation</th></tr><tr><th>Risk factor</th><th>Preeclampsia</th><th>IGR</th><th>Control Subjects</th></tr><tr><td>Index generation, n</td><td>45*</td><td>52*</td><td>101*</td></tr><tr><td>Body mass index, median (interquartile range), kg/m²</td><td>27.2 (23.9 to 33.1)†</td><td>23.6 (21.6 to 25.9)</td><td>24.4 (21.8 to 27.5)</td></tr><tr><td>Waist circumference, median (interquartile range), cm</td><td>90 (76.8 to 103.8)†</td><td>79.9 (71.5 to 85)</td><td>77.6 (71.5 to 83)</td></tr><tr><td>No.</td><td>42‡</td><td>50‡</td><td>101‡</td></tr><tr><td>Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L</td><td>4.8 (4.4 to 5.2)†</td><td>4.7 (4.2 to 4.9)†</td><td>4.2 (3.8 to 4.5)</td></tr><tr><td>No.</td><td>43§</td><td>51§</td><td>100§</td></tr><tr><td>Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>4.8 (4.4 to 5.8)</td><td>5.3 (4.7 to 6.0)</td><td>5.4 (4.6 to 6.2)</td></tr><tr><td>LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>3.0 (2.6 to 3.8)</td><td>3.6 (2.9 to 4.3)</td><td>3.6 (2.9 to 4.1)</td></tr><tr><td>HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>1.3 (1.1 to 1.6)</td><td>1.3 (1.1 to 1.5)</td><td>1.3 (1.1 to 1.6)</td></tr><tr><td>Ratio cholesterol/HDL, median (interquartile range)</td><td>3.8 (3.1 to 4.6)</td><td>4.2 (3.3 to 4.8)</td><td>3.9 (3.3 to 4.7)</td></tr><tr><td>Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L</td><td>1.0 (0.7 to 1.6)</td><td>0.9 (0.7 to 1.3)</td><td>1.0 (0.7 to 1.3)</td></tr><tr><td>No.</td><td>36¶</td><td>46¶</td><td>100¶</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg</td><td>126 (120 to 144)¶</td><td>121 (113 to 135)</td><td>121 (115 to 130)</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg</td><td>81 (72 to 89)¶</td><td>76 (70 to 84)</td><td>75 (69 to 79)</td></tr><tr><td>Mothers of index generation, n</td><td>32**</td><td>29**</td><td>62**</td></tr><tr><td>Body mass index, median (interquartile range), kg/m²</td><td>28.1 (26.3 to 32.6)</td><td>27.8 (24.6 to 30.9)</td><td>28.2 (25.9 to 31.4)</td></tr><tr><td>Waist circumference, median (interquartile range), cm</td><td>96 (88.9 to 105.6)¶</td><td>92 (81.9 to 102.8)</td><td>90.3 (82.0 to 97.3)</td></tr><tr><td>No.</td><td>27‡</td><td>27‡</td><td>56‡</td></tr><tr><td>Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L</td><td>5.2 (4.6 to 5.6)¶</td><td>4.8 (4.0 to 5.1)</td><td>4.6 (4.2 to 5.0)</td></tr><tr><td>No.</td><td>25§</td><td>25§</td><td>49§</td></tr><tr><td>Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>5.9 (5.0 to 6.6)</td><td>6.0 (5.3 to 6.4)</td><td>6.4 (5.6 to 7.1)</td></tr><tr><td>LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>3.8 (2.9 to 4.5)</td><td>4.0 (3.5 to 4.6)</td><td>4.4 (3.8 to 5.0)</td></tr><tr><td>HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>1.3 (1.2 to 1.7)</td><td>1.3 (1.2 to 1.7)</td><td>1.4 (1.2 to 1.6)</td></tr><tr><td>Ratio cholesterol/HDL, median (interquartile range)</td><td>4.4 (3.3 to 5.5)</td><td>4.5 (3.8 to 5.3)</td><td>4.6 (3.9 to 5.5)</td></tr><tr><td>Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L</td><td>1.3 (1.0 to 1.9)</td><td>1.3 (1.1 to 1.6)</td><td>1.4 (1.0 to 1.9)</td></tr><tr><td>No.</td><td>17‡</td><td>15‡</td><td>43‡</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg</td><td>152 (140 to 177)¶</td><td>139 (129 to 163)</td><td>140 (129 to 153)</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg</td><td>85 (77 to 93)</td><td>81 (74 to 85)</td><td>80 (74 to 86)</td></tr><tr><td>Fathers of index generation, n</td><td>23</td><td>20</td><td>51</td></tr><tr><td>Body mass index, median (interquartile range), kg/m²</td><td>26.9 (24.4 to 30.3)</td><td>26.2 (24.5 to 28.2)</td><td>27.1 (24.4 to 29.4)</td></tr><tr><td>No.</td><td>21‡</td><td>20‡</td><td>45‡</td></tr><tr><td>Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L</td><td>5.2 (5.0 to 5.7)¶</td><td>5.1 (4.8 to 5.8)¶</td><td>4.8 (4.3 to 5.3)</td></tr><tr><td>No.</td><td>19§</td><td>14§</td><td>38§</td></tr><tr><td>Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>4.7 (4.1 to 5.3)¶</td><td>5.3 (4.3 to 5.9)</td><td>5.6 (5.1 to 6.2)</td></tr><tr><td>LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>3.1 (2.6 to 3.6)¶</td><td>3.4 (2.8 to 3.9)</td><td>3.8 (3.4 to 4.3)</td></tr><tr><td>HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>1.1 (0.7 to 1.4)</td><td>1.1 (0.9 to 1.2)</td><td>1.0 (0.9 to 1.2)</td></tr><tr><td>Ratio cholesterol/HDL, median (interquartile range)</td><td>4.3 (3.2 to 5.3)</td><td>5.2 (3.9 to 6.0)</td><td>5.6 (4.5 to 6.5)</td></tr><tr><td>Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L</td><td>1.2 (0.8 to 1.6)</td><td>1.6 (1.0 to 1.9)</td><td>1.6 (1.1 to 2.4)</td></tr></table> Each comparison was performed between the case group (preeclampsia or IGR) and the control group, using ANOVA. LDL indicates low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein. †Pregnant women and postmenopausal women were excluded. ‡P<0.001. §Subjects with diabetes mellitus were excluded. ¶Subjects using lipid-lowering medication were excluded. Subjects using antihypertensive medication were excluded. ¶P<0.05. **P<0.01. **Premenopausal women were excluded.	Table 2. Cardiovascular Risk Factors of Index Generation and Parents of Index Generation				Risk factor	Preeclampsia	IGR	Control Subjects	Index generation, n	45*	52*	101*	Body mass index, median (interquartile range), kg/m ²	27.2 (23.9 to 33.1)†	23.6 (21.6 to 25.9)	24.4 (21.8 to 27.5)	Waist circumference, median (interquartile range), cm	90 (76.8 to 103.8)†	79.9 (71.5 to 85)	77.6 (71.5 to 83)	No.	42‡	50‡	101‡	Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L	4.8 (4.4 to 5.2)†	4.7 (4.2 to 4.9)†	4.2 (3.8 to 4.5)	No.	43§	51§	100§	Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	4.8 (4.4 to 5.8)	5.3 (4.7 to 6.0)	5.4 (4.6 to 6.2)	LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	3.0 (2.6 to 3.8)	3.6 (2.9 to 4.3)	3.6 (2.9 to 4.1)	HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	1.3 (1.1 to 1.6)	1.3 (1.1 to 1.5)	1.3 (1.1 to 1.6)	Ratio cholesterol/HDL, median (interquartile range)	3.8 (3.1 to 4.6)	4.2 (3.3 to 4.8)	3.9 (3.3 to 4.7)	Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L	1.0 (0.7 to 1.6)	0.9 (0.7 to 1.3)	1.0 (0.7 to 1.3)	No.	36¶	46¶	100¶	Systolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	126 (120 to 144)¶	121 (113 to 135)	121 (115 to 130)	Diastolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	81 (72 to 89)¶	76 (70 to 84)	75 (69 to 79)	Mothers of index generation, n	32**	29**	62**	Body mass index, median (interquartile range), kg/m ²	28.1 (26.3 to 32.6)	27.8 (24.6 to 30.9)	28.2 (25.9 to 31.4)	Waist circumference, median (interquartile range), cm	96 (88.9 to 105.6)¶	92 (81.9 to 102.8)	90.3 (82.0 to 97.3)	No.	27‡	27‡	56‡	Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L	5.2 (4.6 to 5.6)¶	4.8 (4.0 to 5.1)	4.6 (4.2 to 5.0)	No.	25§	25§	49§	Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	5.9 (5.0 to 6.6)	6.0 (5.3 to 6.4)	6.4 (5.6 to 7.1)	LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	3.8 (2.9 to 4.5)	4.0 (3.5 to 4.6)	4.4 (3.8 to 5.0)	HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	1.3 (1.2 to 1.7)	1.3 (1.2 to 1.7)	1.4 (1.2 to 1.6)	Ratio cholesterol/HDL, median (interquartile range)	4.4 (3.3 to 5.5)	4.5 (3.8 to 5.3)	4.6 (3.9 to 5.5)	Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L	1.3 (1.0 to 1.9)	1.3 (1.1 to 1.6)	1.4 (1.0 to 1.9)	No.	17‡	15‡	43‡	Systolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	152 (140 to 177)¶	139 (129 to 163)	140 (129 to 153)	Diastolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	85 (77 to 93)	81 (74 to 85)	80 (74 to 86)	Fathers of index generation, n	23	20	51	Body mass index, median (interquartile range), kg/m ²	26.9 (24.4 to 30.3)	26.2 (24.5 to 28.2)	27.1 (24.4 to 29.4)	No.	21‡	20‡	45‡	Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L	5.2 (5.0 to 5.7)¶	5.1 (4.8 to 5.8)¶	4.8 (4.3 to 5.3)	No.	19§	14§	38§	Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	4.7 (4.1 to 5.3)¶	5.3 (4.3 to 5.9)	5.6 (5.1 to 6.2)	LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	3.1 (2.6 to 3.6)¶	3.4 (2.8 to 3.9)	3.8 (3.4 to 4.3)	HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	1.1 (0.7 to 1.4)	1.1 (0.9 to 1.2)	1.0 (0.9 to 1.2)	Ratio cholesterol/HDL, median (interquartile range)	4.3 (3.2 to 5.3)	5.2 (3.9 to 6.0)	5.6 (4.5 to 6.5)	Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L	1.2 (0.8 to 1.6)	1.6 (1.0 to 1.9)	1.6 (1.1 to 2.4)	correction in analysis: Yes Funding: This study was sponsored by an Erasmus University Medical Center grant and the Center for Medical Systems Biology
Table 2. Cardiovascular Risk Factors of Index Generation and Parents of Index Generation																																																																																																																																																																							
Risk factor	Preeclampsia	IGR	Control Subjects																																																																																																																																																																				
Index generation, n	45*	52*	101*																																																																																																																																																																				
Body mass index, median (interquartile range), kg/m ²	27.2 (23.9 to 33.1)†	23.6 (21.6 to 25.9)	24.4 (21.8 to 27.5)																																																																																																																																																																				
Waist circumference, median (interquartile range), cm	90 (76.8 to 103.8)†	79.9 (71.5 to 85)	77.6 (71.5 to 83)																																																																																																																																																																				
No.	42‡	50‡	101‡																																																																																																																																																																				
Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L	4.8 (4.4 to 5.2)†	4.7 (4.2 to 4.9)†	4.2 (3.8 to 4.5)																																																																																																																																																																				
No.	43§	51§	100§																																																																																																																																																																				
Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	4.8 (4.4 to 5.8)	5.3 (4.7 to 6.0)	5.4 (4.6 to 6.2)																																																																																																																																																																				
LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	3.0 (2.6 to 3.8)	3.6 (2.9 to 4.3)	3.6 (2.9 to 4.1)																																																																																																																																																																				
HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	1.3 (1.1 to 1.6)	1.3 (1.1 to 1.5)	1.3 (1.1 to 1.6)																																																																																																																																																																				
Ratio cholesterol/HDL, median (interquartile range)	3.8 (3.1 to 4.6)	4.2 (3.3 to 4.8)	3.9 (3.3 to 4.7)																																																																																																																																																																				
Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L	1.0 (0.7 to 1.6)	0.9 (0.7 to 1.3)	1.0 (0.7 to 1.3)																																																																																																																																																																				
No.	36¶	46¶	100¶																																																																																																																																																																				
Systolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	126 (120 to 144)¶	121 (113 to 135)	121 (115 to 130)																																																																																																																																																																				
Diastolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	81 (72 to 89)¶	76 (70 to 84)	75 (69 to 79)																																																																																																																																																																				
Mothers of index generation, n	32**	29**	62**																																																																																																																																																																				
Body mass index, median (interquartile range), kg/m ²	28.1 (26.3 to 32.6)	27.8 (24.6 to 30.9)	28.2 (25.9 to 31.4)																																																																																																																																																																				
Waist circumference, median (interquartile range), cm	96 (88.9 to 105.6)¶	92 (81.9 to 102.8)	90.3 (82.0 to 97.3)																																																																																																																																																																				
No.	27‡	27‡	56‡																																																																																																																																																																				
Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L	5.2 (4.6 to 5.6)¶	4.8 (4.0 to 5.1)	4.6 (4.2 to 5.0)																																																																																																																																																																				
No.	25§	25§	49§																																																																																																																																																																				
Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	5.9 (5.0 to 6.6)	6.0 (5.3 to 6.4)	6.4 (5.6 to 7.1)																																																																																																																																																																				
LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	3.8 (2.9 to 4.5)	4.0 (3.5 to 4.6)	4.4 (3.8 to 5.0)																																																																																																																																																																				
HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	1.3 (1.2 to 1.7)	1.3 (1.2 to 1.7)	1.4 (1.2 to 1.6)																																																																																																																																																																				
Ratio cholesterol/HDL, median (interquartile range)	4.4 (3.3 to 5.5)	4.5 (3.8 to 5.3)	4.6 (3.9 to 5.5)																																																																																																																																																																				
Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L	1.3 (1.0 to 1.9)	1.3 (1.1 to 1.6)	1.4 (1.0 to 1.9)																																																																																																																																																																				
No.	17‡	15‡	43‡																																																																																																																																																																				
Systolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	152 (140 to 177)¶	139 (129 to 163)	140 (129 to 153)																																																																																																																																																																				
Diastolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	85 (77 to 93)	81 (74 to 85)	80 (74 to 86)																																																																																																																																																																				
Fathers of index generation, n	23	20	51																																																																																																																																																																				
Body mass index, median (interquartile range), kg/m ²	26.9 (24.4 to 30.3)	26.2 (24.5 to 28.2)	27.1 (24.4 to 29.4)																																																																																																																																																																				
No.	21‡	20‡	45‡																																																																																																																																																																				
Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L	5.2 (5.0 to 5.7)¶	5.1 (4.8 to 5.8)¶	4.8 (4.3 to 5.3)																																																																																																																																																																				
No.	19§	14§	38§																																																																																																																																																																				
Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	4.7 (4.1 to 5.3)¶	5.3 (4.3 to 5.9)	5.6 (5.1 to 6.2)																																																																																																																																																																				
LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	3.1 (2.6 to 3.6)¶	3.4 (2.8 to 3.9)	3.8 (3.4 to 4.3)																																																																																																																																																																				
HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	1.1 (0.7 to 1.4)	1.1 (0.9 to 1.2)	1.0 (0.9 to 1.2)																																																																																																																																																																				
Ratio cholesterol/HDL, median (interquartile range)	4.3 (3.2 to 5.3)	5.2 (3.9 to 6.0)	5.6 (4.5 to 6.5)																																																																																																																																																																				
Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L	1.2 (0.8 to 1.6)	1.6 (1.0 to 1.9)	1.6 (1.1 to 2.4)																																																																																																																																																																				
Bhattacharya, 2011	Design Cohort study N = 34 854 Country UK	Aim of the study: to examine the relationship between hypertensive disorders of pregnancy and future hospital discharges from specified causes including cardiovascular disease, incident cancer registrations and mortality. Inclusion criteria - From the AMND all women were identified who were born before 1968 and who were living in	Determinant PE N = 2026 PIH N = 8891	Controls Normal blood pressure N = 23 937	Primary outcomes: Secondary outcomes: Follow up: Follow up for death was 1200910 woman years	Primary outcomes: Table 1 Baseline characteristics of study cohort at antenatal booking unless stated otherwise. <table><tr><th></th><th>Normotensive</th><th>Gestational hypertension</th><th>Preeclampsia/eclampsia</th><th>p-Value</th></tr><tr><td>Total</td><td>23,937 (68.4%)</td><td>8891 (25.4%)</td><td>2026 (5.8%)</td><td></td></tr><tr><td>Mean (SD) age at 1st delivery (years)</td><td>24.25 (4.94)</td><td>24.34 (4.84)</td><td>24.57 (5.10)</td><td>0.13</td></tr><tr><td>No (%) BMI categories* (kg/m²)</td><td></td><td></td><td></td><td>0.01</td></tr><tr><td><20</td><td>1356 (5.7%)</td><td>330 (3.7%)</td><td>67 (3.3%)</td><td></td></tr><tr><td>20–24.99</td><td>6944 (29.0%)</td><td>2424 (27.3%)</td><td>536 (26.3%)</td><td></td></tr><tr><td>25–29.99</td><td>2114 (8.8%)</td><td>1259 (14.2%)</td><td>277 (13.7%)</td><td></td></tr><tr><td>30–34.99</td><td>308 (1.3%)</td><td>292 (3.3%)</td><td>73 (3.6%)</td><td></td></tr><tr><td>>35</td><td>79 (0.3%)</td><td>101 (1.1%)</td><td>31 (1.5%)</td><td></td></tr><tr><td>Missing</td><td>13,136 (54.9%)</td><td>4485 (50.4%)</td><td>1042 (51.4%)</td><td></td></tr><tr><td>No (%) in social class non-manual</td><td>6512 (27.2%)</td><td>2451 (27.6%)</td><td>534 (26.4%)</td><td>0.49</td></tr><tr><td>No (%) in social class manual</td><td>12,744 (53.2%)</td><td>4507 (50.7%)</td><td>1053 (51.0%)</td><td></td></tr><tr><td>Missing social class</td><td>4681 (19.6%)</td><td>1933 (21.7%)</td><td>459 (22.7%)</td><td></td></tr><tr><td>No (%) who had ever smoked†</td><td>6036 (25.2%)</td><td>2048 (23.0%)</td><td>385 (19.0%)</td><td><0.01</td></tr><tr><td>No (%) never smoked</td><td>9115 (38.1%)</td><td>4115 (46.3%)</td><td>1052 (50.9%)</td><td></td></tr><tr><td>Missing smoking</td><td>8786 (36.7%)</td><td>2708 (30.5%)</td><td>609 (30.1%)</td><td></td></tr><tr><td>No (%) single</td><td>2005 (10.0%)</td><td>914 (10.3%)</td><td>212 (10.5%)</td><td>0.43</td></tr><tr><td>No (%) married/living as married</td><td>21,322 (89.1%)</td><td>7974 (89.7%)</td><td>1812 (89.4%)</td><td></td></tr><tr><td>Missing marital status</td><td>10 (0%)</td><td>3 (0%)</td><td>2 (0.2%)</td><td></td></tr></table> *p < 0.05 compared with normotensive group. SD = standard deviation, BMI = body mass index.		Normotensive	Gestational hypertension	Preeclampsia/eclampsia	p-Value	Total	23,937 (68.4%)	8891 (25.4%)	2026 (5.8%)		Mean (SD) age at 1st delivery (years)	24.25 (4.94)	24.34 (4.84)	24.57 (5.10)	0.13	No (%) BMI categories* (kg/m ²)				0.01	<20	1356 (5.7%)	330 (3.7%)	67 (3.3%)		20–24.99	6944 (29.0%)	2424 (27.3%)	536 (26.3%)		25–29.99	2114 (8.8%)	1259 (14.2%)	277 (13.7%)		30–34.99	308 (1.3%)	292 (3.3%)	73 (3.6%)		>35	79 (0.3%)	101 (1.1%)	31 (1.5%)		Missing	13,136 (54.9%)	4485 (50.4%)	1042 (51.4%)		No (%) in social class non-manual	6512 (27.2%)	2451 (27.6%)	534 (26.4%)	0.49	No (%) in social class manual	12,744 (53.2%)	4507 (50.7%)	1053 (51.0%)		Missing social class	4681 (19.6%)	1933 (21.7%)	459 (22.7%)		No (%) who had ever smoked†	6036 (25.2%)	2048 (23.0%)	385 (19.0%)	<0.01	No (%) never smoked	9115 (38.1%)	4115 (46.3%)	1052 (50.9%)		Missing smoking	8786 (36.7%)	2708 (30.5%)	609 (30.1%)		No (%) single	2005 (10.0%)	914 (10.3%)	212 (10.5%)	0.43	No (%) married/living as married	21,322 (89.1%)	7974 (89.7%)	1812 (89.4%)		Missing marital status	10 (0%)	3 (0%)	2 (0.2%)		Clearly defined groups: Gestational hypertension was defined as diastolic pressure > 90 mm Hg on two occasions at least four hours apart or a single reading of >110 mm Hg; from 20 weeks gestation onwards in a previously normotensive woman. Pre-eclampsia was defined as gestational hypertension plus at least one episode of proteinuria of 0.3 g/24 h. Eclampsia was defined clinically as convulsions occurring in the presence of pre-eclampsia. Women with pre-eclampsia and those with eclampsia were considered together as one group. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome																																																																	
	Normotensive	Gestational hypertension	Preeclampsia/eclampsia	p-Value																																																																																																																																																																			
Total	23,937 (68.4%)	8891 (25.4%)	2026 (5.8%)																																																																																																																																																																				
Mean (SD) age at 1st delivery (years)	24.25 (4.94)	24.34 (4.84)	24.57 (5.10)	0.13																																																																																																																																																																			
No (%) BMI categories* (kg/m ²)				0.01																																																																																																																																																																			
<20	1356 (5.7%)	330 (3.7%)	67 (3.3%)																																																																																																																																																																				
20–24.99	6944 (29.0%)	2424 (27.3%)	536 (26.3%)																																																																																																																																																																				
25–29.99	2114 (8.8%)	1259 (14.2%)	277 (13.7%)																																																																																																																																																																				
30–34.99	308 (1.3%)	292 (3.3%)	73 (3.6%)																																																																																																																																																																				
>35	79 (0.3%)	101 (1.1%)	31 (1.5%)																																																																																																																																																																				
Missing	13,136 (54.9%)	4485 (50.4%)	1042 (51.4%)																																																																																																																																																																				
No (%) in social class non-manual	6512 (27.2%)	2451 (27.6%)	534 (26.4%)	0.49																																																																																																																																																																			
No (%) in social class manual	12,744 (53.2%)	4507 (50.7%)	1053 (51.0%)																																																																																																																																																																				
Missing social class	4681 (19.6%)	1933 (21.7%)	459 (22.7%)																																																																																																																																																																				
No (%) who had ever smoked†	6036 (25.2%)	2048 (23.0%)	385 (19.0%)	<0.01																																																																																																																																																																			
No (%) never smoked	9115 (38.1%)	4115 (46.3%)	1052 (50.9%)																																																																																																																																																																				
Missing smoking	8786 (36.7%)	2708 (30.5%)	609 (30.1%)																																																																																																																																																																				
No (%) single	2005 (10.0%)	914 (10.3%)	212 (10.5%)	0.43																																																																																																																																																																			
No (%) married/living as married	21,322 (89.1%)	7974 (89.7%)	1812 (89.4%)																																																																																																																																																																				
Missing marital status	10 (0%)	3 (0%)	2 (0.2%)																																																																																																																																																																				

		Aberdeen City and District at the time of their first pregnancy. - Exclusion criteria - chronic hypertension - twins or other multiple gestations				<table><caption>Table 2</caption><caption>Unadjusted and adjusted incident rate ratios for all- and cause-specific mortality in all traced women; normotensive women as reference group.</caption><thead><tr><th rowspan="2">Cause</th><th rowspan="2">Normotensive (n = 23,937) deaths</th><th colspan="2">Gestational hypertension (n = 8891)</th><th colspan="2">Pre-eclampsia/eclampsia (n = 2026)</th></tr><tr><th>Deaths</th><th>Unadjusted incident rate ratio (95% CI)</th><th>Adjusted* incident rate ratio (95% CI)</th><th>Deaths</th><th>Unadjusted incident rate ratio (95% CI)</th><th>Adjusted* incident rate ratio (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>All causes</td><td>3344 (14.0%)</td><td>1134 (12.8%)</td><td>0.94 (0.88,1.00)</td><td>1.00 (0.94,1.07)</td><td>266 (13.1%)</td><td>0.96 (0.85,1.09)</td><td>1.00 (0.88,1.13)</td></tr><tr><td>Any cancer specific site:</td><td>1502 (6.3%)</td><td>405 (5.2%)</td><td>0.85 (0.77,0.95)</td><td>0.91 (0.82,1.01)</td><td>102 (5.0%)</td><td>0.82 (0.67,1.01)</td><td>0.86 (0.70,1.05)</td></tr><tr><td>-Breast</td><td>307 (1.3%)</td><td>86 (1.0%)</td><td>0.77 (0.61,0.98)</td><td>0.80 (0.63,1.01)</td><td>27 (1.3%)</td><td>1.07 (0.72,1.58)</td><td>1.08 (0.73,1.60)</td></tr><tr><td>-Uterus</td><td>52 (0.2%)</td><td>19 (0.2%)</td><td>1.01 (0.60,1.70)</td><td>1.05 (0.62,1.78)</td><td>3 (0.1%)</td><td>0.70 (0.22,2.24)</td><td>0.74 (0.23,2.38)</td></tr><tr><td>-Ovary</td><td>96 (0.4%)</td><td>31 (0.3%)</td><td>0.89 (0.59,1.34)</td><td>0.93 (0.62,1.39)</td><td>4 (0.2%)</td><td>0.51 (0.19,1.37)</td><td>0.52 (0.19,1.41)</td></tr><tr><td>-Skin</td><td>19 (0.1%)</td><td>5 (0.1%)</td><td>0.73 (0.27,1.94)</td><td>0.75 (0.28,2.01)</td><td>4 (0.2%)</td><td>2.55 (0.87,7.50)</td><td>2.59 (0.88,7.63)</td></tr><tr><td>-Respiratory</td><td>361 (1.5%)</td><td>96 (1.1%)</td><td>0.73 (0.59,0.92)</td><td>0.81 (0.65,1.01)</td><td>24 (1.2%)</td><td>0.81 (0.53,1.22)</td><td>0.87 (0.57,1.31)</td></tr><tr><td>-GIT</td><td>344 (1.4%)</td><td>121 (1.4%)</td><td>0.97 (0.79,1.19)</td><td>1.02 (0.83,1.26)</td><td>20 (1.0%)</td><td>0.71 (0.45,1.11)</td><td>0.71 (0.45,1.12)</td></tr><tr><td>-Others</td><td>323 (1.3%)</td><td>107 (1.2%)</td><td>0.91 (0.73,1.14)</td><td>0.97 (0.78,1.21)</td><td>20 (1.0%)</td><td>0.75 (0.48,1.18)</td><td>0.78 (0.50,1.22)</td></tr><tr><td>Cerebrovascular disease</td><td>266 (1.1%)</td><td>117 (1.3%)</td><td>1.21 (0.98,1.51)</td><td>1.28 (1.03,1.59)</td><td>29 (1.4%)</td><td>1.32 (0.90,1.94)</td><td>1.27 (0.87,1.87)</td></tr><tr><td>Ischaemic heart disease</td><td>467 (2.0%)</td><td>214 (2.4%)</td><td>1.28 (1.08,1.50)</td><td>1.35 (1.15,1.59)</td><td>52 (2.6%)</td><td>1.38 (1.04,1.84)</td><td>1.38 (1.03,1.84)</td></tr><tr><td>Hypertensive disease</td><td>13 (0.1%)</td><td>8 (0.1%)</td><td>1.70 (0.70,4.10)</td><td>1.74 (0.72,4.20)</td><td>2 (0.1%)</td><td>1.87 (0.42,8.27)</td><td>1.83 (0.41,8.14)</td></tr><tr><td>Other circulatory disease</td><td>176 (0.7%)</td><td>58 (0.7%)</td><td>0.99 (0.66,1.17)</td><td>1.00 (0.69,1.24)</td><td>18 (0.9%)</td><td>1.14 (0.70,1.85)</td><td>1.12 (0.68,1.83)</td></tr><tr><td>All circulatory disease</td><td>922 (3.9%)</td><td>397 (4.5%)</td><td>1.19 (1.06,1.34)</td><td>1.25 (1.11,1.41)</td><td>101 (5.0%)</td><td>1.33 (1.08,1.63)</td><td>1.30 (1.06,1.60)</td></tr><tr><td>Respiratory^a</td><td>335 (1.4%)</td><td>85 (1.0%)</td><td>0.70 (0.55,0.89)</td><td>0.76 (0.60,0.97)</td><td>17 (0.8%)</td><td>0.62 (0.38,1.00)</td><td>0.63 (0.39,1.03)</td></tr><tr><td>Digestive^b</td><td>152 (0.6%)</td><td>48 (0.5%)</td><td>0.87 (0.63,1.21)</td><td>0.92 (0.67,1.28)</td><td>13 (0.6%)</td><td>1.04 (0.59,1.83)</td><td>1.11 (0.63,1.95)</td></tr><tr><td>Kidney disease</td><td>21 (0.1%)</td><td>13 (0.1%)</td><td>1.71 (0.86,3.41)</td><td>1.81 (0.90,3.62)</td><td>3 (0.1%)</td><td>1.73 (0.52,5.81)</td><td>1.72 (0.51,5.79)</td></tr><tr><td>Other causes</td><td>412 (1.7%)</td><td>126 (1.4%)</td><td>0.84 (0.69,1.03)</td><td>0.91 (0.74,1.11)</td><td>30 (1.5%)</td><td>0.88 (0.61,1.28)</td><td>0.94 (0.65,1.36)</td></tr></tbody></table> Statistically significant incident rate ratios are shown in bold. ^a Adjusted for year of birth, social class and smoking. ^b Excluding cancer.	Cause	Normotensive (n = 23,937) deaths	Gestational hypertension (n = 8891)		Pre-eclampsia/eclampsia (n = 2026)		Deaths	Unadjusted incident rate ratio (95% CI)	Adjusted* incident rate ratio (95% CI)	Deaths	Unadjusted incident rate ratio (95% CI)	Adjusted* incident rate ratio (95% CI)	All causes	3344 (14.0%)	1134 (12.8%)	0.94 (0.88,1.00)	1.00 (0.94,1.07)	266 (13.1%)	0.96 (0.85,1.09)	1.00 (0.88,1.13)	Any cancer specific site:	1502 (6.3%)	405 (5.2%)	0.85 (0.77,0.95)	0.91 (0.82,1.01)	102 (5.0%)	0.82 (0.67,1.01)	0.86 (0.70,1.05)	-Breast	307 (1.3%)	86 (1.0%)	0.77 (0.61,0.98)	0.80 (0.63,1.01)	27 (1.3%)	1.07 (0.72,1.58)	1.08 (0.73,1.60)	-Uterus	52 (0.2%)	19 (0.2%)	1.01 (0.60,1.70)	1.05 (0.62,1.78)	3 (0.1%)	0.70 (0.22,2.24)	0.74 (0.23,2.38)	-Ovary	96 (0.4%)	31 (0.3%)	0.89 (0.59,1.34)	0.93 (0.62,1.39)	4 (0.2%)	0.51 (0.19,1.37)	0.52 (0.19,1.41)	-Skin	19 (0.1%)	5 (0.1%)	0.73 (0.27,1.94)	0.75 (0.28,2.01)	4 (0.2%)	2.55 (0.87,7.50)	2.59 (0.88,7.63)	-Respiratory	361 (1.5%)	96 (1.1%)	0.73 (0.59,0.92)	0.81 (0.65,1.01)	24 (1.2%)	0.81 (0.53,1.22)	0.87 (0.57,1.31)	-GIT	344 (1.4%)	121 (1.4%)	0.97 (0.79,1.19)	1.02 (0.83,1.26)	20 (1.0%)	0.71 (0.45,1.11)	0.71 (0.45,1.12)	-Others	323 (1.3%)	107 (1.2%)	0.91 (0.73,1.14)	0.97 (0.78,1.21)	20 (1.0%)	0.75 (0.48,1.18)	0.78 (0.50,1.22)	Cerebrovascular disease	266 (1.1%)	117 (1.3%)	1.21 (0.98,1.51)	1.28 (1.03,1.59)	29 (1.4%)	1.32 (0.90,1.94)	1.27 (0.87,1.87)	Ischaemic heart disease	467 (2.0%)	214 (2.4%)	1.28 (1.08,1.50)	1.35 (1.15,1.59)	52 (2.6%)	1.38 (1.04,1.84)	1.38 (1.03,1.84)	Hypertensive disease	13 (0.1%)	8 (0.1%)	1.70 (0.70,4.10)	1.74 (0.72,4.20)	2 (0.1%)	1.87 (0.42,8.27)	1.83 (0.41,8.14)	Other circulatory disease	176 (0.7%)	58 (0.7%)	0.99 (0.66,1.17)	1.00 (0.69,1.24)	18 (0.9%)	1.14 (0.70,1.85)	1.12 (0.68,1.83)	All circulatory disease	922 (3.9%)	397 (4.5%)	1.19 (1.06,1.34)	1.25 (1.11,1.41)	101 (5.0%)	1.33 (1.08,1.63)	1.30 (1.06,1.60)	Respiratory ^a	335 (1.4%)	85 (1.0%)	0.70 (0.55,0.89)	0.76 (0.60,0.97)	17 (0.8%)	0.62 (0.38,1.00)	0.63 (0.39,1.03)	Digestive ^b	152 (0.6%)	48 (0.5%)	0.87 (0.63,1.21)	0.92 (0.67,1.28)	13 (0.6%)	1.04 (0.59,1.83)	1.11 (0.63,1.95)	Kidney disease	21 (0.1%)	13 (0.1%)	1.71 (0.86,3.41)	1.81 (0.90,3.62)	3 (0.1%)	1.73 (0.52,5.81)	1.72 (0.51,5.79)	Other causes	412 (1.7%)	126 (1.4%)	0.84 (0.69,1.03)	0.91 (0.74,1.11)	30 (1.5%)	0.88 (0.61,1.28)	0.94 (0.65,1.36)	Table 3 shows the counts of women in each group with at least one admission of the specific type as defined by the discharge diagnosis. A woman with at least one admission for hypertension and at least one admission for cerebrovascular disease would be counted in both of the appropriate discharge diagnosis rows, as well as once in the all circulatory row.
Cause	Normotensive (n = 23,937) deaths	Gestational hypertension (n = 8891)		Pre-eclampsia/eclampsia (n = 2026)																																																																																																																																																															
		Deaths	Unadjusted incident rate ratio (95% CI)	Adjusted* incident rate ratio (95% CI)	Deaths	Unadjusted incident rate ratio (95% CI)	Adjusted* incident rate ratio (95% CI)																																																																																																																																																												
All causes	3344 (14.0%)	1134 (12.8%)	0.94 (0.88,1.00)	1.00 (0.94,1.07)	266 (13.1%)	0.96 (0.85,1.09)	1.00 (0.88,1.13)																																																																																																																																																												
Any cancer specific site:	1502 (6.3%)	405 (5.2%)	0.85 (0.77,0.95)	0.91 (0.82,1.01)	102 (5.0%)	0.82 (0.67,1.01)	0.86 (0.70,1.05)																																																																																																																																																												
-Breast	307 (1.3%)	86 (1.0%)	0.77 (0.61,0.98)	0.80 (0.63,1.01)	27 (1.3%)	1.07 (0.72,1.58)	1.08 (0.73,1.60)																																																																																																																																																												
-Uterus	52 (0.2%)	19 (0.2%)	1.01 (0.60,1.70)	1.05 (0.62,1.78)	3 (0.1%)	0.70 (0.22,2.24)	0.74 (0.23,2.38)																																																																																																																																																												
-Ovary	96 (0.4%)	31 (0.3%)	0.89 (0.59,1.34)	0.93 (0.62,1.39)	4 (0.2%)	0.51 (0.19,1.37)	0.52 (0.19,1.41)																																																																																																																																																												
-Skin	19 (0.1%)	5 (0.1%)	0.73 (0.27,1.94)	0.75 (0.28,2.01)	4 (0.2%)	2.55 (0.87,7.50)	2.59 (0.88,7.63)																																																																																																																																																												
-Respiratory	361 (1.5%)	96 (1.1%)	0.73 (0.59,0.92)	0.81 (0.65,1.01)	24 (1.2%)	0.81 (0.53,1.22)	0.87 (0.57,1.31)																																																																																																																																																												
-GIT	344 (1.4%)	121 (1.4%)	0.97 (0.79,1.19)	1.02 (0.83,1.26)	20 (1.0%)	0.71 (0.45,1.11)	0.71 (0.45,1.12)																																																																																																																																																												
-Others	323 (1.3%)	107 (1.2%)	0.91 (0.73,1.14)	0.97 (0.78,1.21)	20 (1.0%)	0.75 (0.48,1.18)	0.78 (0.50,1.22)																																																																																																																																																												
Cerebrovascular disease	266 (1.1%)	117 (1.3%)	1.21 (0.98,1.51)	1.28 (1.03,1.59)	29 (1.4%)	1.32 (0.90,1.94)	1.27 (0.87,1.87)																																																																																																																																																												
Ischaemic heart disease	467 (2.0%)	214 (2.4%)	1.28 (1.08,1.50)	1.35 (1.15,1.59)	52 (2.6%)	1.38 (1.04,1.84)	1.38 (1.03,1.84)																																																																																																																																																												
Hypertensive disease	13 (0.1%)	8 (0.1%)	1.70 (0.70,4.10)	1.74 (0.72,4.20)	2 (0.1%)	1.87 (0.42,8.27)	1.83 (0.41,8.14)																																																																																																																																																												
Other circulatory disease	176 (0.7%)	58 (0.7%)	0.99 (0.66,1.17)	1.00 (0.69,1.24)	18 (0.9%)	1.14 (0.70,1.85)	1.12 (0.68,1.83)																																																																																																																																																												
All circulatory disease	922 (3.9%)	397 (4.5%)	1.19 (1.06,1.34)	1.25 (1.11,1.41)	101 (5.0%)	1.33 (1.08,1.63)	1.30 (1.06,1.60)																																																																																																																																																												
Respiratory ^a	335 (1.4%)	85 (1.0%)	0.70 (0.55,0.89)	0.76 (0.60,0.97)	17 (0.8%)	0.62 (0.38,1.00)	0.63 (0.39,1.03)																																																																																																																																																												
Digestive ^b	152 (0.6%)	48 (0.5%)	0.87 (0.63,1.21)	0.92 (0.67,1.28)	13 (0.6%)	1.04 (0.59,1.83)	1.11 (0.63,1.95)																																																																																																																																																												
Kidney disease	21 (0.1%)	13 (0.1%)	1.71 (0.86,3.41)	1.81 (0.90,3.62)	3 (0.1%)	1.73 (0.52,5.81)	1.72 (0.51,5.79)																																																																																																																																																												
Other causes	412 (1.7%)	126 (1.4%)	0.84 (0.69,1.03)	0.91 (0.74,1.11)	30 (1.5%)	0.88 (0.61,1.28)	0.94 (0.65,1.36)																																																																																																																																																												
						<table><caption>Table 3</caption><caption>Unadjusted and adjusted odds ratios (95% CI) of at least one hospital discharge for selected causes; normotensive women as reference group.</caption><thead><tr><th rowspan="2">Discharge diagnosis</th><th rowspan="2">Normotensive (n = 23,937) Hospital discharges</th><th colspan="2">Gestational hypertension (n = 8891)</th><th colspan="2">Pre-eclampsia/eclampsia (n = 2026)</th></tr><tr><th>No. of discharges</th><th>Unadjusted odds ratio (95% CI)</th><th>Adjusted* odds ratio (95% CI)</th><th>No. of discharges</th><th>Unadjusted odds ratio (95% CI)</th><th>Adjusted* odds ratio (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>All circulatory</td><td>7273 (30.4%)</td><td>2926 (32.9%)</td><td>1.12 (1.07,1.18)</td><td>1.22 (1.15,1.29)</td><td>662 (32.7%)</td><td>1.11 (1.01,1.23)</td><td>1.20 (1.08,1.33)</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>2260 (9.4%)</td><td>1201 (13.5%)</td><td>1.50 (1.39,1.61)</td><td>1.68 (1.55,1.82)</td><td>290 (14.3%)</td><td>1.60 (1.41,1.83)</td><td>1.79 (1.55,2.05)</td></tr><tr><td>Cerebrovascular disease</td><td>1004 (4.2%)</td><td>361 (4.1%)</td><td>0.97 (0.86,1.09)</td><td>1.04 (0.91,1.18)</td><td>94 (4.6%)</td><td>1.11 (0.90,1.38)</td><td>1.16 (0.93,1.45)</td></tr><tr><td>Ischaemic heart disease</td><td>1882 (7.9%)</td><td>756 (8.5%)</td><td>1.09 (1.00,1.19)</td><td>1.22 (1.11,1.34)</td><td>172 (8.5%)</td><td>1.09 (0.92,1.28)</td><td>1.18 (0.99,1.41)</td></tr><tr><td>Arterial diseases</td><td>550 (2.3%)</td><td>218 (2.5%)</td><td>1.07 (0.91,1.25)</td><td>1.16 (0.99,1.36)</td><td>56 (2.8%)</td><td>1.21 (0.92,1.60)</td><td>1.28 (0.96,1.70)</td></tr><tr><td>Pulmonary embolism</td><td>294 (1.2%)</td><td>90 (1.0%)</td><td>0.82 (0.65,1.04)</td><td>0.86 (0.67,1.09)</td><td>23 (1.1%)</td><td>0.92 (0.60,1.42)</td><td>0.95 (0.62,1.45)</td></tr><tr><td>Kidney disease</td><td>741 (3.1%)</td><td>283 (3.2%)</td><td>1.03 (0.90,1.18)</td><td>1.09 (0.95,1.25)</td><td>71 (3.5%)</td><td>1.14 (0.89,1.46)</td><td>1.20 (0.93,1.54)</td></tr></tbody></table> Statistically significant odds ratios are shown in bold. ^a Adjusted for year of birth, social class and smoking.	Discharge diagnosis	Normotensive (n = 23,937) Hospital discharges	Gestational hypertension (n = 8891)		Pre-eclampsia/eclampsia (n = 2026)		No. of discharges	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted* odds ratio (95% CI)	No. of discharges	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted* odds ratio (95% CI)	All circulatory	7273 (30.4%)	2926 (32.9%)	1.12 (1.07,1.18)	1.22 (1.15,1.29)	662 (32.7%)	1.11 (1.01,1.23)	1.20 (1.08,1.33)	Hypertension	2260 (9.4%)	1201 (13.5%)	1.50 (1.39,1.61)	1.68 (1.55,1.82)	290 (14.3%)	1.60 (1.41,1.83)	1.79 (1.55,2.05)	Cerebrovascular disease	1004 (4.2%)	361 (4.1%)	0.97 (0.86,1.09)	1.04 (0.91,1.18)	94 (4.6%)	1.11 (0.90,1.38)	1.16 (0.93,1.45)	Ischaemic heart disease	1882 (7.9%)	756 (8.5%)	1.09 (1.00,1.19)	1.22 (1.11,1.34)	172 (8.5%)	1.09 (0.92,1.28)	1.18 (0.99,1.41)	Arterial diseases	550 (2.3%)	218 (2.5%)	1.07 (0.91,1.25)	1.16 (0.99,1.36)	56 (2.8%)	1.21 (0.92,1.60)	1.28 (0.96,1.70)	Pulmonary embolism	294 (1.2%)	90 (1.0%)	0.82 (0.65,1.04)	0.86 (0.67,1.09)	23 (1.1%)	0.92 (0.60,1.42)	0.95 (0.62,1.45)	Kidney disease	741 (3.1%)	283 (3.2%)	1.03 (0.90,1.18)	1.09 (0.95,1.25)	71 (3.5%)	1.14 (0.89,1.46)	1.20 (0.93,1.54)	appropriately: The Aberdeen Maternity and Neonatal Databank (AMND) has recorded and stored information on all pregnancy related events occurring in Aberdeen from 1950 to the present day. The Information and Services Division (ISD) of the NHS (National Health Services), Scotland linked the AMND records with details of all subsequent hospital discharges (Scottish Morbidity Record, SMR01), cancer registrations (SMR06) and death registrations (Aberdeen Register Office for Scotland, GRO-S) occurring in members of the cohort. Outcomes were categorised as: hypertension (ICD-9: 401-4; ICD-10: I10-4); ischaemic heart disease (410-4, 428; I20- 5, I50); cerebrovascular disease (430-8; I60-9); kidney disease (580-99; N00-39); other circulatory disease (390-8, 405, 415-27, 440-59; I00-9, I15, I26-8, I30-49, I51-2, I70-99), all circulatory disease (390-459; I00-199, G45). Since we did not have an accurate date of first diagnosis, incidence rate ratios could not be calculated for the hospital discharge data. Instead we used logistic regression to calculate odds ratios for the presence of specific hospital discharges, unadjusted and adjusted for potential confounding Selective loss to follow up: Yes, 74.8% of the women were linked to one or more of SMR01, SMR06 and GRO-S. Identification confounders and correction in analysis: Adjustments were made for: year of birth, smoking status and social class of the women at the time of their first pregnancy. For many women, smoking behaviour at time of booking was not recorded. Funding: Not reported	Clearly defined groups:																																																																																							
Discharge diagnosis	Normotensive (n = 23,937) Hospital discharges	Gestational hypertension (n = 8891)		Pre-eclampsia/eclampsia (n = 2026)																																																																																																																																																															
		No. of discharges	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted* odds ratio (95% CI)	No. of discharges	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted* odds ratio (95% CI)																																																																																																																																																												
All circulatory	7273 (30.4%)	2926 (32.9%)	1.12 (1.07,1.18)	1.22 (1.15,1.29)	662 (32.7%)	1.11 (1.01,1.23)	1.20 (1.08,1.33)																																																																																																																																																												
Hypertension	2260 (9.4%)	1201 (13.5%)	1.50 (1.39,1.61)	1.68 (1.55,1.82)	290 (14.3%)	1.60 (1.41,1.83)	1.79 (1.55,2.05)																																																																																																																																																												
Cerebrovascular disease	1004 (4.2%)	361 (4.1%)	0.97 (0.86,1.09)	1.04 (0.91,1.18)	94 (4.6%)	1.11 (0.90,1.38)	1.16 (0.93,1.45)																																																																																																																																																												
Ischaemic heart disease	1882 (7.9%)	756 (8.5%)	1.09 (1.00,1.19)	1.22 (1.11,1.34)	172 (8.5%)	1.09 (0.92,1.28)	1.18 (0.99,1.41)																																																																																																																																																												
Arterial diseases	550 (2.3%)	218 (2.5%)	1.07 (0.91,1.25)	1.16 (0.99,1.36)	56 (2.8%)	1.21 (0.92,1.60)	1.28 (0.96,1.70)																																																																																																																																																												
Pulmonary embolism	294 (1.2%)	90 (1.0%)	0.82 (0.65,1.04)	0.86 (0.67,1.09)	23 (1.1%)	0.92 (0.60,1.42)	0.95 (0.62,1.45)																																																																																																																																																												
Kidney disease	741 (3.1%)	283 (3.2%)	1.03 (0.90,1.18)	1.09 (0.95,1.25)	71 (3.5%)	1.14 (0.89,1.46)	1.20 (0.93,1.54)																																																																																																																																																												
Callaway,	Design	Aim of the study:	Determinant	Controls	Primary	Primary outcomes:																																																																																																																																																													

2007	Cohort study N = 3639 Country: Australia	to examine the relationship between hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and self-reported diabetes mellitus 21 years after delivery. Inclusion criteria - women who were part of The Mater-University of Queensland Study of Pregnancy (MUSP) cohort and for whom there were data regarding diabetes mellitus in the 21 years after the index pregnancy. - received antenatal care between 1981 and 1984 at a major public hospital (Mater Misericordiae Hospital) in South Brisbane. - women delivered a live singleton baby who neither died nor was adopted before leaving hospital. Exclusion criteria - diabetes mellitus before the index pregnancy (n=16) and gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes mellitus that was diagnosed during the index pregnancy (n=34)	HDP (PE) N = 333	No HDP N = 3306	outcomes: self-reported diagnosis of diabetes mellitus Secondary outcomes: Follow up: 21 years	TABLE 2 Frequencies (percentage) and unadjusted odds ratios for each of the potential explanatory variables that will be used to model self report of diabetes mellitus in the 21 years after the index pregnancy for the n=3639 participants <table><thead><tr><th>Potential explanatory variable</th><th>Total (n)</th><th>Reported diabetes mellitus n</th><th>%</th><th>Crude analysis Odds ratio</th><th>95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="6">HDP</td></tr><tr><td>No HDP</td><td>3306</td><td>244</td><td>7.4</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>HDP</td><td>333</td><td>51</td><td>15.3</td><td>2.27</td><td>1.64, 3.14</td></tr><tr><td colspan="6">Parity at birth</td></tr><tr><td>Nulliparous</td><td>1291</td><td>99</td><td>5</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Multiparous</td><td>2348</td><td>196</td><td>8</td><td>1.10</td><td>0.85, 1.46</td></tr><tr><td colspan="6">Age at birth</td></tr><tr><td>13-19 y</td><td>479</td><td>36</td><td>7.5</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>20-34 y</td><td>2992</td><td>239</td><td>8</td><td>1.07</td><td>0.74, 1.43</td></tr><tr><td>>35 y</td><td>168</td><td>20</td><td>11.9</td><td>1.66</td><td>0.93, 2.96</td></tr><tr><td colspan="6">Physical activity before pregnancy*</td></tr><tr><td>Not sedentary</td><td>3315</td><td>273</td><td>8.2</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Sedentary</td><td>265</td><td>19</td><td>7.2</td><td>0.86</td><td>0.53, 1.39</td></tr><tr><td colspan="6">Physical activity at 21 y*</td></tr><tr><td>Not sedentary</td><td>3343</td><td>271</td><td>8.1</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Sedentary</td><td>284</td><td>23</td><td>8.1</td><td>1.00</td><td>0.64, 1.56</td></tr><tr><td colspan="6">Smoking status during pregnancy</td></tr><tr><td>Did not smoke in pregnancy</td><td>1939</td><td>163</td><td>8.4</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Smoked at all in pregnancy</td><td>1700</td><td>132</td><td>7.8</td><td>0.92</td><td>0.72, 1.16</td></tr><tr><td colspan="6">Smoking status at 21 y*</td></tr><tr><td>Nonsmoker</td><td>2594</td><td>214</td><td>8.2</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Smoker</td><td>1030</td><td>80</td><td>7.8</td><td>0.94</td><td>0.72, 1.22</td></tr><tr><td colspan="6">Family income*</td></tr><tr><td>≥\$10,400/y</td><td>2422</td><td>191</td><td>7.9</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td><\$10,400/y</td><td>1037</td><td>91</td><td>8.8</td><td>1.12</td><td>0.86, 1.46</td></tr><tr><td colspan="6">BMI before pregnancy*</td></tr><tr><td>BMI <18.5 (kg/m²)</td><td>484</td><td>31</td><td>6.4</td><td>0.92</td><td>0.62, 1.36</td></tr><tr><td>BMI 18.5-24.99 (kg/m²)</td><td>2556</td><td>177</td><td>6.9</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>BMI 25-29.99 (kg/m²)</td><td>406</td><td>53</td><td>13.1</td><td>2.02</td><td>1.46, 2.80</td></tr><tr><td>BMI ≥30 (kg/m²)</td><td>152</td><td>31</td><td>20.4</td><td>3.44</td><td>2.25, 5.26</td></tr><tr><td colspan="6">BMI at 21 y*</td></tr><tr><td>BMI <18.5 (kg/m²)</td><td>48</td><td>1</td><td>2.1</td><td>0.48</td><td>0.07, 3.55</td></tr><tr><td>BMI 18.5-24.99 (kg/m²)</td><td>1369</td><td>58</td><td>4.2</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>BMI 25-29.99 (kg/m²)</td><td>1060</td><td>84</td><td>7.9</td><td>1.95</td><td>1.38, 2.75</td></tr><tr><td>BMI ≥30 (kg/m²)</td><td>1047</td><td>136</td><td>13.0</td><td>3.37</td><td>2.45, 4.64</td></tr><tr><td colspan="6">Waist circumference*</td></tr><tr><td>≤80 cm</td><td>1140</td><td>50</td><td>4.4</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>>80 cm</td><td>2273</td><td>214</td><td>9.4</td><td>2.26</td><td>1.65, 3.11</td></tr></tbody></table> *These variables have some missing data, and so numbers do not add up to 3639 for these variables. TABLE 3 Results of the multivariable logistic regression models to assess the relationship between hypertensive disorders of pregnancy, and subsequent diagnosis of diabetes mellitus, adjusted for other potentially explanatory variables (n = 3238) <table><thead><tr><th>Variable</th><th>Odds ratio</th><th>95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Unadjusted model: diabetes mellitus and hypertensive disorder of pregnancy</td><td>1.91</td><td>1.42, 2.91</td></tr><tr><td>Adjusted for maternal age, parity, smoking status, and family income</td><td>2.05</td><td>1.43, 2.93</td></tr><tr><td>Adjusted for maternal age, parity, smoking status, family income, and pre-pregnancy physical activity</td><td>2.16</td><td>1.50, 3.11</td></tr><tr><td>Adjusted for maternal age, parity, smoking status, family income, pre-pregnancy physical activity, and pre-pregnancy BMI</td><td>1.78</td><td>1.24, 2.58</td></tr><tr><td>Adjusted for maternal age, parity, family income, smoking status at 21 years, and physical activity at 21 years</td><td>2.13</td><td>1.48, 3.07</td></tr><tr><td>Adjusted for maternal age, parity, family income, smoking status at 21 years, physical activity at 21 years, and BMI at 21 years</td><td>1.71</td><td>1.19, 2.47</td></tr><tr><td>Adjusted for all of the above factors combined</td><td>1.76</td><td>1.21, 2.56</td></tr></tbody></table>	Potential explanatory variable	Total (n)	Reported diabetes mellitus n	%	Crude analysis Odds ratio	95% CI	HDP						No HDP	3306	244	7.4	1		HDP	333	51	15.3	2.27	1.64, 3.14	Parity at birth						Nulliparous	1291	99	5	1		Multiparous	2348	196	8	1.10	0.85, 1.46	Age at birth						13-19 y	479	36	7.5	1		20-34 y	2992	239	8	1.07	0.74, 1.43	>35 y	168	20	11.9	1.66	0.93, 2.96	Physical activity before pregnancy*						Not sedentary	3315	273	8.2	1		Sedentary	265	19	7.2	0.86	0.53, 1.39	Physical activity at 21 y*						Not sedentary	3343	271	8.1	1		Sedentary	284	23	8.1	1.00	0.64, 1.56	Smoking status during pregnancy						Did not smoke in pregnancy	1939	163	8.4	1		Smoked at all in pregnancy	1700	132	7.8	0.92	0.72, 1.16	Smoking status at 21 y*						Nonsmoker	2594	214	8.2	1		Smoker	1030	80	7.8	0.94	0.72, 1.22	Family income*						≥\$10,400/y	2422	191	7.9	1		<\$10,400/y	1037	91	8.8	1.12	0.86, 1.46	BMI before pregnancy*						BMI <18.5 (kg/m ²)	484	31	6.4	0.92	0.62, 1.36	BMI 18.5-24.99 (kg/m ²)	2556	177	6.9	1		BMI 25-29.99 (kg/m ²)	406	53	13.1	2.02	1.46, 2.80	BMI ≥30 (kg/m ²)	152	31	20.4	3.44	2.25, 5.26	BMI at 21 y*						BMI <18.5 (kg/m ²)	48	1	2.1	0.48	0.07, 3.55	BMI 18.5-24.99 (kg/m ²)	1369	58	4.2	1		BMI 25-29.99 (kg/m ²)	1060	84	7.9	1.95	1.38, 2.75	BMI ≥30 (kg/m ²)	1047	136	13.0	3.37	2.45, 4.64	Waist circumference*						≤80 cm	1140	50	4.4	1		>80 cm	2273	214	9.4	2.26	1.65, 3.11	Variable	Odds ratio	95% CI	Unadjusted model: diabetes mellitus and hypertensive disorder of pregnancy	1.91	1.42, 2.91	Adjusted for maternal age, parity, smoking status, and family income	2.05	1.43, 2.93	Adjusted for maternal age, parity, smoking status, family income, and pre-pregnancy physical activity	2.16	1.50, 3.11	Adjusted for maternal age, parity, smoking status, family income, pre-pregnancy physical activity, and pre-pregnancy BMI	1.78	1.24, 2.58	Adjusted for maternal age, parity, family income, smoking status at 21 years, and physical activity at 21 years	2.13	1.48, 3.07	Adjusted for maternal age, parity, family income, smoking status at 21 years, physical activity at 21 years, and BMI at 21 years	1.71	1.19, 2.47	Adjusted for all of the above factors combined	1.76	1.21, 2.56	Yes. HDP (termed preeclampsia at the time) were defined as a diastolic blood pressure of >90 mm Hg on at least 2 occasions beyond 20 weeks of gestation that were associated with proteinuria and/or excessive fluid retention (defined as generalized edema that included the face and hands and excessive weight gain). Selection bias: Possible, women were asked to complete a questionnaire providing information regarding the diagnosis of diabetes mellitus 21 years after the delivery. Method of assessing the outcome appropriately: Yes, women were followed prospectively and completed questionnaires regarding their own physical health at their first antenatal clinic visit, peripartum, and at 21 years after delivery. At the 21-year follow-up evaluation, height and weight were self-reported. Information on diabetes mellitus was collected with a self-administered questionnaire in which women were asked “Have you EVER been told by a doctor that you have diabetes mellitus (high blood sugars)?” Selective loss to follow up: 7173 women were eligible for this study: 3708 women were found and completed either the questionnaire or the physical assessment at 21 years. 69 of these women did not provide any information regarding the diagnosis of diabetes mellitus at the 21 year follow-up period and were excluded. Identification confounders and correction in analysis: Yes, Funding: L.K.C. was supported by an Australian Government National Health and Medical Research Council Postgraduate Medical Scholarship at the commencement of this work. D.A.L. is funded by a UK Department of Health Career Scientist
Potential explanatory variable	Total (n)	Reported diabetes mellitus n	%	Crude analysis Odds ratio	95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																				
HDP																																																																																																																																																																																																																																																																									
No HDP	3306	244	7.4	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
HDP	333	51	15.3	2.27	1.64, 3.14																																																																																																																																																																																																																																																																				
Parity at birth																																																																																																																																																																																																																																																																									
Nulliparous	1291	99	5	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
Multiparous	2348	196	8	1.10	0.85, 1.46																																																																																																																																																																																																																																																																				
Age at birth																																																																																																																																																																																																																																																																									
13-19 y	479	36	7.5	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
20-34 y	2992	239	8	1.07	0.74, 1.43																																																																																																																																																																																																																																																																				
>35 y	168	20	11.9	1.66	0.93, 2.96																																																																																																																																																																																																																																																																				
Physical activity before pregnancy*																																																																																																																																																																																																																																																																									
Not sedentary	3315	273	8.2	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
Sedentary	265	19	7.2	0.86	0.53, 1.39																																																																																																																																																																																																																																																																				
Physical activity at 21 y*																																																																																																																																																																																																																																																																									
Not sedentary	3343	271	8.1	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
Sedentary	284	23	8.1	1.00	0.64, 1.56																																																																																																																																																																																																																																																																				
Smoking status during pregnancy																																																																																																																																																																																																																																																																									
Did not smoke in pregnancy	1939	163	8.4	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
Smoked at all in pregnancy	1700	132	7.8	0.92	0.72, 1.16																																																																																																																																																																																																																																																																				
Smoking status at 21 y*																																																																																																																																																																																																																																																																									
Nonsmoker	2594	214	8.2	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
Smoker	1030	80	7.8	0.94	0.72, 1.22																																																																																																																																																																																																																																																																				
Family income*																																																																																																																																																																																																																																																																									
≥\$10,400/y	2422	191	7.9	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
<\$10,400/y	1037	91	8.8	1.12	0.86, 1.46																																																																																																																																																																																																																																																																				
BMI before pregnancy*																																																																																																																																																																																																																																																																									
BMI <18.5 (kg/m ²)	484	31	6.4	0.92	0.62, 1.36																																																																																																																																																																																																																																																																				
BMI 18.5-24.99 (kg/m ²)	2556	177	6.9	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
BMI 25-29.99 (kg/m ²)	406	53	13.1	2.02	1.46, 2.80																																																																																																																																																																																																																																																																				
BMI ≥30 (kg/m ²)	152	31	20.4	3.44	2.25, 5.26																																																																																																																																																																																																																																																																				
BMI at 21 y*																																																																																																																																																																																																																																																																									
BMI <18.5 (kg/m ²)	48	1	2.1	0.48	0.07, 3.55																																																																																																																																																																																																																																																																				
BMI 18.5-24.99 (kg/m ²)	1369	58	4.2	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
BMI 25-29.99 (kg/m ²)	1060	84	7.9	1.95	1.38, 2.75																																																																																																																																																																																																																																																																				
BMI ≥30 (kg/m ²)	1047	136	13.0	3.37	2.45, 4.64																																																																																																																																																																																																																																																																				
Waist circumference*																																																																																																																																																																																																																																																																									
≤80 cm	1140	50	4.4	1																																																																																																																																																																																																																																																																					
>80 cm	2273	214	9.4	2.26	1.65, 3.11																																																																																																																																																																																																																																																																				
Variable	Odds ratio	95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																							
Unadjusted model: diabetes mellitus and hypertensive disorder of pregnancy	1.91	1.42, 2.91																																																																																																																																																																																																																																																																							
Adjusted for maternal age, parity, smoking status, and family income	2.05	1.43, 2.93																																																																																																																																																																																																																																																																							
Adjusted for maternal age, parity, smoking status, family income, and pre-pregnancy physical activity	2.16	1.50, 3.11																																																																																																																																																																																																																																																																							
Adjusted for maternal age, parity, smoking status, family income, pre-pregnancy physical activity, and pre-pregnancy BMI	1.78	1.24, 2.58																																																																																																																																																																																																																																																																							
Adjusted for maternal age, parity, family income, smoking status at 21 years, and physical activity at 21 years	2.13	1.48, 3.07																																																																																																																																																																																																																																																																							
Adjusted for maternal age, parity, family income, smoking status at 21 years, physical activity at 21 years, and BMI at 21 years	1.71	1.19, 2.47																																																																																																																																																																																																																																																																							
Adjusted for all of the above factors combined	1.76	1.21, 2.56																																																																																																																																																																																																																																																																							

							Award. The Mater–University of Queensland Study was funded by the National Health and Medical Research Council, Queensland Health, the Centre for Accident Research and Road Safety, Queensland, and the Australian Institute of Criminology. The views expressed in this study are those of the authors and not necessarily any funding body. The authors had full access to all data, and no funding bodies influenced the analysis or interpretation of results.																
Callaway, 2011	Design Cohort study N = 2112 Country Australia	Aim of the study: to assess whether the long-term follow-up, diagnosis and treatment of hypertension in these women is adequate. Inclusion criteria - Women who were part of the Mater University of Queensland Study of Pregnancy (MUSP). These women received antenatal care at a major public hospital in south Brisbane between 1981 and 1983 and delivered a live singleton child who was not adopted before leaving hospital Exclusion criteria - women who had hypertension documented prior to pregnancy or prior to 20 weeks gestation in the index pregnancy (n = 2)	Determinant HDP N = 191	Controls No HDPO N = 1921	Primary outcomes: Bloodpressure Secondary outcomes: Follow up: 21 years	Primary outcomes: At baseline, mothers were on average 25.67 (SD 4.95) years and at 21 years follow-up they were 46.41 (SD 4.97) years old. Of 2112 mothers, 191 (9.04%) had HDP. At 21 years follow-up, the mean (SD) SBP was 116.3 (15.60) mmHg and mean DBP was 73.6 (9.75) mmHg. Overall, 1189 (56.3%) were normotensive, 581 (27.5%) were prehypertensive, and 342 (16.2%) were hypertensive. Of the 191 women who had experienced HDP, 61 (31.94%) women were normotensive, 68 (35.60%) were prehypertensive and 62 (32.46%) were hypertensive. Of the 62 women with hypertension who had experienced HDP, 29 (46.8%) were on antihypertensive therapy with adequate blood pressure control at <140 / 90 mmHg and 33 (53.2%) women had inadequately identified or managed hypertension at the time of our evaluation. The women with inadequately identified or managed hypertension included those with a BP in excess of 140 / 90 mmHg despite antihypertensive therapy (n = 13) and those on no antihypertensive therapy despite a BP in excess of 140 / 90 mmHg (n = 20). For comparison, of the 1921 women without HDP, 1128 (58.72%) women were normotensive, 280 (14.58%) were hypertensive and 513 (26.70%) had pre-hypertension. Of the 280 with hypertension, 113 (40.4%) were adequately treated and 167 (59.6%) had inadequately identified or managed hypertension at the time of our evaluation. The women with inadequately identified or managed hypertension included those with a BP in excess of 140 / 90 mmHg despite antihypertensive therapy (n = 37) and those on no antihypertensive therapy despite a BP in excess of 140 / 90 mmHg (n = 130). Table 1 Diagnosis and treatment of hypertension in women with and without a history of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) <table><tr><th></th><th>HDP (n = 191)</th><th>No HDP (n = 1921)</th><th>OR (95% CI)†</th></tr><tr><td>Hypertension, n (%)</td><td>62 (32.4)</td><td>280 (14.6)</td><td>4.09 (2.76, 6.07)</td></tr><tr><td>Inadequately identified or managed hypertension, n (%)</td><td>33 (17.8)</td><td>167 (8.7)</td><td>3.56 (2.06, 3.59)</td></tr><tr><td>Pre-hypertension</td><td>68 (35.6)</td><td>513 (26.7)</td><td>2.45 (1.68, 3.58)</td></tr></table> †For the outcome of hypertension and pre-hypertension, the odds ratio compares women with the outcome of interest to those without, between women with and without HDP; For the outcome of undertreated or undiagnosed, the odds ratio compares women with undertreated or undiagnosed hypertension to those with no evidence of hypertension and those with diagnosed and treated hypertension		HDP (n = 191)	No HDP (n = 1921)	OR (95% CI)†	Hypertension, n (%)	62 (32.4)	280 (14.6)	4.09 (2.76, 6.07)	Inadequately identified or managed hypertension, n (%)	33 (17.8)	167 (8.7)	3.56 (2.06, 3.59)	Pre-hypertension	68 (35.6)	513 (26.7)	2.45 (1.68, 3.58)	Clearly defined groups: Yes, hypertensive disorders of pregnancy (termed pre-eclampsia at the time) were defined as a DBP over 90 mmHg on at least two occasions with new onset beyond 20 weeks gestation, and associated with proteinuria and / or excessive fluid retention (defined as generalised oedema, including the face and hands and excessive weight gain). Proteinuria was diagnosed if there was at least 2+ of protein on dipstick testing (Albustix) on at least two occasions over at least several hours. Women were classified as normotensive (systolic blood pressure (SBP) <120 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) <80 mmHg and no blood pressure medication), pre-hypertensive (measured SBP 120–140 mmHg andDBP 80–90 mmHg and on no blood pressure medication) and hypertensive (SBP > 140 mmHg or DBP > 90 mmHg, or currently taking blood pressure medication). Selection bias: Possible, only women who attended a clinical visit for blood pressure and other clinical measurers at the 21 years follow-up were included. Method of assessing the outcome appropriately: Yes Selective loss to follow up: Of 7223 women, 2114 women attended a clinical visit for blood pressure and other
	HDP (n = 191)	No HDP (n = 1921)	OR (95% CI)†																				
Hypertension, n (%)	62 (32.4)	280 (14.6)	4.09 (2.76, 6.07)																				
Inadequately identified or managed hypertension, n (%)	33 (17.8)	167 (8.7)	3.56 (2.06, 3.59)																				
Pre-hypertension	68 (35.6)	513 (26.7)	2.45 (1.68, 3.58)																				

							clinical measures at the 21 years follow-up. Those lost to followup were more likely to be teenagers at their delivery, to be less educated, single or cohabitating, have three or more children, use tobacco and alcohol during pregnancy and to be anxious and depressed at their first antenatal visit.8–10 When we adjusted for these co-variables, the results presented here did not change substantively suggesting that these missing data have not importantly biased the findings. Identification confounders and correction in analysis: No Funding: The views expressed in this study are those of the authors and not necessarily any funding body. The authors had full access to all data and no funding bodies influenced the analysis or interpretation of results.																																																																																								
Canti, 2010	Design Retrospective case-control study N = 54 Country Brazil	Aim of the study: The purpose of this study was to determine the risk factors for CVD among women with preeclampsia and/or eclampsia during pregnancies that occurred 10 or more years earlier. Inclusion criteria - Patients who delivered at the Gynecology and Obstetrics service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) 10 or more years before the time of the present study were selected. Patients who previously presented preeclampsia and normal pregnant women (control group)	Determinant Preeclampsia N = 40	Controls Normotensive pregnancies N = 14	Primary outcomes: Hypertension Secondary outcomes: Follow up: 14.6 ± 3.1 years in the control group and 15.9 ± 3.6 years in the preeclampsia group.	Primary outcomes: The patients’ mean ages were similar at the time of drawing up this study: 37.2 ± 3.8 years in the control group and 39.2 ± 7.7 years in the preeclampsia group. In the preeclampsia group, 15.0 % of the patients presented hypertension 10 years later, while in the control group, only 7.1 % of the patients did so. <table><caption>Table 1. Clinical and metabolic characteristics</caption><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Control</th><th colspan="2">Preeclampsia</th><th rowspan="2">P</th></tr><tr><th>n = 14</th><th>Frequency of abnormal values</th><th>n = 40</th><th>Frequency of abnormal values</th></tr></thead><tbody><tr><td>Number of pregnancies</td><td>3.29 ± 1.44</td><td></td><td>2.98 ± 1.46</td><td></td><td>0.495</td></tr><tr><td>Number of deliveries</td><td>3.00 ± 1.18</td><td></td><td>2.60 ± 1.22</td><td></td><td>0.289</td></tr><tr><td>Fasting glycemia (mg/dl)</td><td>93.27 ± 6.52</td><td>0%</td><td>91.15 ± 10.83</td><td>0%</td><td>0.430</td></tr><tr><td>OGTT 75 g (mg/dl)</td><td>112.09 ± 22.87</td><td>14.3%</td><td>115.23 ± 31.68</td><td>15%</td><td>0.718</td></tr><tr><td>Triglycerides (mg/dl)</td><td>105.18 ± 36.14</td><td>0</td><td>111.00 ± 82.19</td><td>7.5%</td><td>0.739</td></tr><tr><td>Total cholesterol (mg/dl)</td><td>200.54 ± 32.32</td><td>35.7%</td><td>196.00 ± 34.24</td><td>32.5%</td><td>0.691</td></tr><tr><td>HDL (mg/dl)</td><td>52.72 ± 10.24</td><td>0%</td><td>53.78 ± 12.03</td><td>0%</td><td>0.776</td></tr><tr><td>LDL (mg/dl)</td><td>126.81 ± 10.24</td><td>14.3%</td><td>120.66 ± 33.15</td><td>25%</td><td>0.557</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)</td><td>26.12 ± 4.53</td><td>57.1%</td><td>29.96 ± 6.13</td><td>75%</td><td>0.019*</td></tr><tr><td>Waist/hip ratio</td><td>0.827 ± 0.060</td><td>42.9%</td><td>0.856 ± 0.077</td><td>50%</td><td>0.157</td></tr><tr><td>Waist (cm)</td><td>84.92 ± 7.86</td><td>42.9%</td><td>93.15 ± 12.31</td><td>60%</td><td>0.026*</td></tr><tr><td>Systolic BP (mmHg)</td><td>112.30 ± 15.89</td><td>7.1%</td><td>121.00 ± 17.65</td><td>7.5%</td><td>0.110</td></tr><tr><td>Diastolic BP (mmHg)</td><td>71.53 ± 16.25</td><td>7.1%</td><td>82.00 ± 11.88</td><td>15%</td><td>0.047*</td></tr></tbody></table> OGTT = oral glucose tolerance test; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; BMI = body mass index; BP = blood pressure. Normal values: fasting glycemia, < 100 mg/dL; OGTT 75 g, < 140 mg/dL; triglycerides, < 150 mg/dL; total cholesterol, < 200 mg/dL; HDL, < 40 mg/dL in low and < 60 mg/dL in high; LDL, < 160 mg/dL; waist/hip ratio, 0.95; waist circumference, < 88 cm. *Sample sizes were estimated for the following variables: BMI (24.5), waist (28.4) and diastolic blood pressure (75.8).		Control		Preeclampsia		P	n = 14	Frequency of abnormal values	n = 40	Frequency of abnormal values	Number of pregnancies	3.29 ± 1.44		2.98 ± 1.46		0.495	Number of deliveries	3.00 ± 1.18		2.60 ± 1.22		0.289	Fasting glycemia (mg/dl)	93.27 ± 6.52	0%	91.15 ± 10.83	0%	0.430	OGTT 75 g (mg/dl)	112.09 ± 22.87	14.3%	115.23 ± 31.68	15%	0.718	Triglycerides (mg/dl)	105.18 ± 36.14	0	111.00 ± 82.19	7.5%	0.739	Total cholesterol (mg/dl)	200.54 ± 32.32	35.7%	196.00 ± 34.24	32.5%	0.691	HDL (mg/dl)	52.72 ± 10.24	0%	53.78 ± 12.03	0%	0.776	LDL (mg/dl)	126.81 ± 10.24	14.3%	120.66 ± 33.15	25%	0.557	BMI (kg/m²)	26.12 ± 4.53	57.1%	29.96 ± 6.13	75%	0.019*	Waist/hip ratio	0.827 ± 0.060	42.9%	0.856 ± 0.077	50%	0.157	Waist (cm)	84.92 ± 7.86	42.9%	93.15 ± 12.31	60%	0.026*	Systolic BP (mmHg)	112.30 ± 15.89	7.1%	121.00 ± 17.65	7.5%	0.110	Diastolic BP (mmHg)	71.53 ± 16.25	7.1%	82.00 ± 11.88	15%	0.047*	Clearly defined groups: No, preeclampsia was not defined Selection bias: Possible, number of women who were invited was not reported. Method of assessing the outcome appropriately: All of the patients underwent laboratory tests after 12 hours of fasting Selective loss to follow up: Invitation letters were initially sent to the selected patients. Those who came to the hospital were instructed about the study objectives, and they signed an informed consent statement. Data were collected from charts. Identification confounders and correction in analysis: No Funding: This project was supported by the Fundo de
	Control		Preeclampsia		P																																																																																										
	n = 14	Frequency of abnormal values	n = 40	Frequency of abnormal values																																																																																											
Number of pregnancies	3.29 ± 1.44		2.98 ± 1.46		0.495																																																																																										
Number of deliveries	3.00 ± 1.18		2.60 ± 1.22		0.289																																																																																										
Fasting glycemia (mg/dl)	93.27 ± 6.52	0%	91.15 ± 10.83	0%	0.430																																																																																										
OGTT 75 g (mg/dl)	112.09 ± 22.87	14.3%	115.23 ± 31.68	15%	0.718																																																																																										
Triglycerides (mg/dl)	105.18 ± 36.14	0	111.00 ± 82.19	7.5%	0.739																																																																																										
Total cholesterol (mg/dl)	200.54 ± 32.32	35.7%	196.00 ± 34.24	32.5%	0.691																																																																																										
HDL (mg/dl)	52.72 ± 10.24	0%	53.78 ± 12.03	0%	0.776																																																																																										
LDL (mg/dl)	126.81 ± 10.24	14.3%	120.66 ± 33.15	25%	0.557																																																																																										
BMI (kg/m²)	26.12 ± 4.53	57.1%	29.96 ± 6.13	75%	0.019*																																																																																										
Waist/hip ratio	0.827 ± 0.060	42.9%	0.856 ± 0.077	50%	0.157																																																																																										
Waist (cm)	84.92 ± 7.86	42.9%	93.15 ± 12.31	60%	0.026*																																																																																										
Systolic BP (mmHg)	112.30 ± 15.89	7.1%	121.00 ± 17.65	7.5%	0.110																																																																																										
Diastolic BP (mmHg)	71.53 ± 16.25	7.1%	82.00 ± 11.88	15%	0.047*																																																																																										

		were selected according to their medical records. - Controls were women who delivered on same day at same hospital Exclusion criteria - patients who, at delivery (10 or more years earlier), had presented signs or a diagnosis of active or previous cardiovascular disease.					Incentivo à Pesquisa of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), GPPG 01-106, and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), 305660/2006-3																		
Carr, 2009	Design Retrospective cohort study N = 31 463 Country USA	Aim of the study: Determine whether preeclampsia is associated with developing diabetes. Inclusion criteria - women who received care at least one year prior to delivery, delivered between 1985 and 2002, and had at least 6 weeks of subsequent postpartum care, all at Group Health. - the first pregnancy - Exclusion criteria - women who had not received care for ≥ 1 year prior to delivery (n = 23,954), had not received care at least 6 weeks postpartum (n = 936), and had pre-existing diabetes (n = 499) or chronic hypertension (n = 154)	Determinant Pre-eclampsia N = 2032	Controls No pre-eclampsia N = 29 431	Primary outcomes: DM II Secondary outcomes: Follow up: 8.2 – 8.5	Primary outcomes: Table 1: Characteristics of women with and without preeclampsia during the index pregnancy. <table><tr><th></th><th>Preeclampsia (N = 2,032)</th><th>No preeclampsia (N = 29,431)</th></tr><tr><td>Age at delivery, years Mean (standard deviation)</td><td>30.0 (6.5)</td><td>30.1 (6.2)</td></tr><tr><td>Primigravida, n (%)</td><td>770 (37.9%)</td><td>6,028 (20.5%)</td></tr><tr><td>Gestational diabetes, n (%)</td><td>115 (5.7%)</td><td>1,239 (4.2%)</td></tr><tr><td>Preterm delivery, n (%)</td><td>463 (22.8%)</td><td>4,736 (16.1%)</td></tr><tr><td>Years of follow-up after delivery, median (interquartile range)</td><td>8.5 (5.2, 12.8)</td><td>8.2 (4.8, 13.2)</td></tr></table> During a median of 8.2 years (interquartile range, 4.8,13.2 years) of follow-up after delivery, subsequent diabetes was diagnosed in 342 women (33 women with preeclampsia and 309 women without preeclampsia) at a median age of 38 years (interquartile range 32, 43 years). The incidence rate for subsequent diabetes was 3.97/1,000 person-years in women with a history of preeclampsia compared to 2.21/1,000 person-years in women without prior preeclampsia (<i>p</i> = 0.003). The Cox model yielded an unadjustedHR of 1.98, 95%CI 1.38, 2.83 for the association between preeclampsia and subsequent diabetes. The risk of developing diabetes remained elevated after adjusting for age, primigravida status, and gestational diabetes (adjusted HR 1.82; 95%CI 1.26, 2.62).		Preeclampsia (N = 2,032)	No preeclampsia (N = 29,431)	Age at delivery, years Mean (standard deviation)	30.0 (6.5)	30.1 (6.2)	Primigravida, n (%)	770 (37.9%)	6,028 (20.5%)	Gestational diabetes, n (%)	115 (5.7%)	1,239 (4.2%)	Preterm delivery, n (%)	463 (22.8%)	4,736 (16.1%)	Years of follow-up after delivery, median (interquartile range)	8.5 (5.2, 12.8)	8.2 (4.8, 13.2)	Clearly defined groups: Yes, preeclampsia during the index pregnancy was classified as one occurrence of any of the following ICD-9 codes assigned during outpatient or inpatient visits associated with the pregnancy: ICD-9 642.4-642.5 (preeclampsia), 642.6 (eclampsia), or 646.8 (<i>Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets</i>, HELLP, syndrome). Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Inpatient and outpatient automated data were reviewed for the following ICD-9 codes: 250.x0 and 250.x2 (type 2 diabetes) without or with complications (ICD-9 codes 250.2 – 250.9). Laboratory records were evaluated for plasma glucose levels that met the criteria for diabetes on two separate occasions: fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) or random plasma glucose ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) Data were collected from pharmacy records of dispensed prescriptions for the following medications used to treat diabetes: metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, acarbose, miglitol, nateglinide, repaglinide, and insulin. Selective loss to follow up: No
	Preeclampsia (N = 2,032)	No preeclampsia (N = 29,431)																							
Age at delivery, years Mean (standard deviation)	30.0 (6.5)	30.1 (6.2)																							
Primigravida, n (%)	770 (37.9%)	6,028 (20.5%)																							
Gestational diabetes, n (%)	115 (5.7%)	1,239 (4.2%)																							
Preterm delivery, n (%)	463 (22.8%)	4,736 (16.1%)																							
Years of follow-up after delivery, median (interquartile range)	8.5 (5.2, 12.8)	8.2 (4.8, 13.2)																							

						<table><tr><th colspan="7">Table 2: Risk of subsequent diabetes among all women and in strata defined by age, primigravida status, gestational diabetes, and preterm delivery.</th></tr><tr><th rowspan="2">Strata</th><th rowspan="2">Diabetes (No.)</th><th colspan="2">Unadjusted</th><th colspan="2">Adjusted*</th><th rowspan="2">Interaction p</th></tr><tr><th>HR</th><th>95%CI</th><th>HR</th><th>95%CI</th></tr><tr><td>All subjects</td><td>342</td><td>1.98</td><td>1.38, 2.83</td><td>1.82</td><td>1.26, 2.62</td><td>–</td></tr><tr><td>Age</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><30 years</td><td>115</td><td>1.87</td><td>1.01, 3.50</td><td>1.71</td><td>0.91, 3.21</td><td rowspan="2">0.8</td></tr><tr><td>≥30 years</td><td>227</td><td>2.04</td><td>1.31, 3.17</td><td>1.91</td><td>1.22, 2.98</td></tr><tr><td>Primigravida</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Yes</td><td>44</td><td>2.46</td><td>1.24, 4.87</td><td>2.46</td><td>1.35, 4.88</td><td rowspan="2">0.4</td></tr><tr><td>No</td><td>298</td><td>1.80</td><td>1.16, 2.78</td><td>1.63</td><td>1.06, 2.53</td></tr><tr><td>Gestational diabetes</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Yes</td><td>77</td><td>1.79</td><td>0.89, 3.59</td><td>1.72</td><td>0.85, 3.45</td><td rowspan="2">1.0</td></tr><tr><td>No</td><td>265</td><td>1.88</td><td>1.24, 2.87</td><td>1.86</td><td>1.22, 2.84</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Yes</td><td>69</td><td>1.94</td><td>0.96, 3.93</td><td>1.96</td><td>0.96, 3.97</td><td rowspan="2">0.9</td></tr><tr><td>No</td><td>273</td><td>1.93</td><td>1.27, 2.94</td><td>1.91</td><td>1.25, 2.91</td></tr></table> *Adjusting for age, primigravida status, and gestational diabetes in the model for all subjects without stratification; adjusting for primigravida status and gestational diabetes in the age-stratified model; adjusting for age and gestational diabetes in primigravida-stratified model; adjusting for age and primigravida status in gestational diabetes-stratified model; adjusting for age, primigravida status and gestational diabetes in the preterm delivery-stratified model.	Table 2: Risk of subsequent diabetes among all women and in strata defined by age, primigravida status, gestational diabetes, and preterm delivery.							Strata	Diabetes (No.)	Unadjusted		Adjusted*		Interaction p	HR	95%CI	HR	95%CI	All subjects	342	1.98	1.38, 2.83	1.82	1.26, 2.62	–	Age							<30 years	115	1.87	1.01, 3.50	1.71	0.91, 3.21	0.8	≥30 years	227	2.04	1.31, 3.17	1.91	1.22, 2.98	Primigravida							Yes	44	2.46	1.24, 4.87	2.46	1.35, 4.88	0.4	No	298	1.80	1.16, 2.78	1.63	1.06, 2.53	Gestational diabetes							Yes	77	1.79	0.89, 3.59	1.72	0.85, 3.45	1.0	No	265	1.88	1.24, 2.87	1.86	1.22, 2.84	Preterm delivery							Yes	69	1.94	0.96, 3.93	1.96	0.96, 3.97	0.9	No	273	1.93	1.27, 2.94	1.91	1.25, 2.91	Identification confounders and correction in analysis: Yes, multivariate models included age at delivery as a continuous variable, primigravida status, and gestational diabetes. Funding: This work was supported by the Washington State Obstetrical Association, the National Institutes of Health Grants K23RR16066 and K30RR022293 from the National Center for Research Resources, and the Department of Veterans Affairs.																																																																																							
Table 2: Risk of subsequent diabetes among all women and in strata defined by age, primigravida status, gestational diabetes, and preterm delivery.																																																																																																																																																																																																							
Strata	Diabetes (No.)	Unadjusted		Adjusted*		Interaction p																																																																																																																																																																																																	
		HR	95%CI	HR	95%CI																																																																																																																																																																																																		
All subjects	342	1.98	1.38, 2.83	1.82	1.26, 2.62	–																																																																																																																																																																																																	
Age																																																																																																																																																																																																							
<30 years	115	1.87	1.01, 3.50	1.71	0.91, 3.21	0.8																																																																																																																																																																																																	
≥30 years	227	2.04	1.31, 3.17	1.91	1.22, 2.98																																																																																																																																																																																																		
Primigravida																																																																																																																																																																																																							
Yes	44	2.46	1.24, 4.87	2.46	1.35, 4.88	0.4																																																																																																																																																																																																	
No	298	1.80	1.16, 2.78	1.63	1.06, 2.53																																																																																																																																																																																																		
Gestational diabetes																																																																																																																																																																																																							
Yes	77	1.79	0.89, 3.59	1.72	0.85, 3.45	1.0																																																																																																																																																																																																	
No	265	1.88	1.24, 2.87	1.86	1.22, 2.84																																																																																																																																																																																																		
Preterm delivery																																																																																																																																																																																																							
Yes	69	1.94	0.96, 3.93	1.96	0.96, 3.97	0.9																																																																																																																																																																																																	
No	273	1.93	1.27, 2.94	1.91	1.25, 2.91																																																																																																																																																																																																		
Cassidy, 2009	Design Cohort study N = 498 Country USA	Aim of the study: whether a self-reported history of HDP, using a validated survey, is associated with the presence and extent of coronary artery calcification (CAC) in 498 non-Hispanic white women participating in the Epidemiology of Coronary Artery Calcification (ECAC) Study, a community-based study in Rochester, Minnesota. Inclusion criteria - women participated in the the Rochester Family Heart Study (RFHS), conducted between 1984 and 1991, identified households where _2 children were enrolled in Rochester, Minnesota, schools. - The ECAC Study, conducted between 1991 and 1998,	Determinant HDP N = 52	Controls No reported HDP N = 446	Primary outcomes: CAC Secondary outcomes: Follow up: 27 years	Primary outcomes: TABLE 1. CHARACTERISTICS OF 498 ECAC* STUDY WOMEN AT TIME OF EBCT EXAMINATION, BY HDP STATUS^b <table><tr><th>Characteristic of women at time of examination</th><th>Reported HDP</th><th>No reported HDP</th><th>p^c</th></tr><tr><td>Number in group</td><td>52 (10.4%)</td><td>446 (89.6%)</td><td>–</td></tr><tr><td>Age, years</td><td>60.6 ± 10.6</td><td>63.2 ± 9.1</td><td>0.026</td></tr><tr><td>Median age, years</td><td>61.0</td><td>63.2</td><td>–</td></tr><tr><td>(25th, 75th percentile)</td><td>(58.3, 80.6)</td><td>(33.8, 87.1)</td><td>–</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)</td><td>30.1 ± 6.4</td><td>28.5 ± 5.9</td><td>0.135</td></tr><tr><td>Waist/hip ratio</td><td>0.87 ± 0.10</td><td>0.86 ± 0.10</td><td>0.335</td></tr><tr><td>SBP (mm Hg)</td><td>129.9 ± 23.2</td><td>125.4 ± 18.4</td><td>0.006</td></tr><tr><td>DBP (mm Hg)</td><td>69.8 ± 10.9</td><td>68.9 ± 9.1</td><td>0.623</td></tr><tr><td>PP (mm Hg)</td><td>60.1 ± 20.4</td><td>56.5 ± 15.6</td><td>0.002</td></tr><tr><td>Cholesterol (mmol/L)</td><td>5.3 ± 0.8</td><td>5.3 ± 0.9</td><td>0.698</td></tr><tr><td>HDL-C (mmol/L)</td><td>1.5 ± 0.4</td><td>1.6 ± 0.4</td><td>0.450</td></tr><tr><td>LDL-C (mmol/L)^d</td><td>3.0 ± 0.7</td><td>3.0 ± 0.8</td><td>0.850</td></tr><tr><td>Triglycerides (mmol/L)</td><td>1.5 ± 0.8</td><td>1.6 ± 0.8</td><td>0.905</td></tr><tr><td>Fasting glucose (mmol/L)</td><td>5.6 ± 1.3</td><td>5.5 ± 1.1</td><td>0.185</td></tr><tr><td>Current smoker</td><td>6 (11.5%)</td><td>30 (6.7%)</td><td>0.409</td></tr><tr><td>Former smoker</td><td>22 (42.3%)</td><td>132 (29.6%)</td><td>0.073</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>29 (55.8%)</td><td>201 (45.1%)</td><td>0.014</td></tr><tr><td>Prehypertension</td><td>6 (11.5%)</td><td>82 (18.4%)</td><td>0.199</td></tr><tr><td>BP-lowering medications</td><td>28 (53.9%)</td><td>190 (42.6%)</td><td>0.020</td></tr><tr><td>Lipid-lowering medications</td><td>8 (15.4%)</td><td>116 (26.0%)</td><td>0.183</td></tr><tr><td>Diabetes</td><td>8 (15.4%)</td><td>27 (6.1%)</td><td>0.006</td></tr><tr><td>Family history of premature CHD</td><td>16 (30.8%)</td><td>141 (31.6%)</td><td>0.845</td></tr><tr><td>Number of pregnancies lasting >6 months</td><td>3.5 ± 1.8</td><td>3.6 ± 2.0</td><td>0.507</td></tr><tr><td>Postmenopausal^e</td><td>46 (88.5%)</td><td>408 (92.1%)</td><td>0.111</td></tr><tr><td>Hormone replacement use^f</td><td>15 (32.6%)</td><td>137 (33.6%)</td><td>0.866</td></tr><tr><td>SCr (μmol/L)</td><td>72.5 ± 24.5</td><td>66.5 ± 15.7</td><td>–</td></tr><tr><td>Median SCr (μmol/L)</td><td>66.3</td><td>61.9</td><td>–</td></tr><tr><td>(25th, 75th percentile)</td><td>(61.9, 81.8)</td><td>(57.5, 75.1)</td><td>–</td></tr><tr><td>ln(SCr)</td><td>4.24 ± 0.29</td><td>4.17 ± 0.22</td><td>0.014</td></tr><tr><td>eGFR (mL/min per 1.73 m²)</td><td>84.3 ± 27.8</td><td>87.9 ± 22.3</td><td>0.081</td></tr><tr><td>Median eGFR (mL/min per 1.73 m²)</td><td>88.1</td><td>83.0</td><td>–</td></tr><tr><td>(25th, 75th percentile)</td><td>(30.7, 165.8)</td><td>(24.1, 175.8)</td><td>–</td></tr><tr><td>eGFR <60</td><td>41 (9.2%)</td><td>9 (17.3%)</td><td>0.014</td></tr><tr><td>UACR (mg/g)</td><td>18.8 ± 100.4</td><td>8.4 ± 25.0</td><td>–</td></tr><tr><td>Median UACR (mg/g)</td><td>3.1</td><td>3.1</td><td>–</td></tr><tr><td>(25th, 75th percentile)</td><td>(1.6, 5.4)</td><td>(1.8, 5.2)</td><td>–</td></tr><tr><td>ln(UACR)</td><td>1.5 ± 1.2</td><td>1.5 ± 1.0</td><td>0.974</td></tr><tr><td>Microalbuminuria</td><td>22 (44.9%)</td><td>2 (3.9%)</td><td>0.817</td></tr><tr><td>CAC presence</td><td>35 (67.3%)</td><td>243 (54.5%)</td><td>0.004</td></tr><tr><td>Median CAC score</td><td>17.5</td><td>1.9</td><td>–</td></tr><tr><td>(25th, 75th percentile)</td><td>(0.0, 131.2)</td><td>(0.0, 81.4)</td><td>–</td></tr><tr><td>ln(CAC score +1)</td><td>2.8 ± 2.4</td><td>2.2 ± 2.4</td><td>0.003</td></tr><tr><td>CAC score category</td><td></td><td></td><td>0.004</td></tr><tr><td>0</td><td>17 (32.7%)</td><td>203 (45.5%)</td><td></td></tr><tr><td>1–10</td><td>7 (13.5%)</td><td>44 (9.9%)</td><td></td></tr><tr><td>11–100</td><td>12 (23.1%)</td><td>106 (23.8%)</td><td></td></tr><tr><td>>100</td><td>16 (30.8%)</td><td>93 (20.9%)</td><td></td></tr></table> *ECAC, Epidemiology of Coronary Artery Calcification; EBCT, electron-beam computed tomography; HDP, hypertension during pregnancy; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; CHD, coronary heart disease; SCr, serum creatinine; ln, natural log; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin creatinine ratio; CAC, coronary artery calcification; –, not tested. ^aData are n (%) or mean ± SD or median (25th, 75th percentile). ^bp value is for the age-adjusted difference between women with HDP and those without HDP (except for age) and is from linear regression (continuous covariates) or logistic regression (discrete covariates). ^cFree women (1 with HDP) missing LDL-C. ^dThree women (all without reported HDP) missing menopause status information. ^eAmong postmenopausal women.	Characteristic of women at time of examination	Reported HDP	No reported HDP	p ^c	Number in group	52 (10.4%)	446 (89.6%)	–	Age, years	60.6 ± 10.6	63.2 ± 9.1	0.026	Median age, years	61.0	63.2	–	(25th, 75th percentile)	(58.3, 80.6)	(33.8, 87.1)	–	BMI (kg/m ²)	30.1 ± 6.4	28.5 ± 5.9	0.135	Waist/hip ratio	0.87 ± 0.10	0.86 ± 0.10	0.335	SBP (mm Hg)	129.9 ± 23.2	125.4 ± 18.4	0.006	DBP (mm Hg)	69.8 ± 10.9	68.9 ± 9.1	0.623	PP (mm Hg)	60.1 ± 20.4	56.5 ± 15.6	0.002	Cholesterol (mmol/L)	5.3 ± 0.8	5.3 ± 0.9	0.698	HDL-C (mmol/L)	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.4	0.450	LDL-C (mmol/L) ^d	3.0 ± 0.7	3.0 ± 0.8	0.850	Triglycerides (mmol/L)	1.5 ± 0.8	1.6 ± 0.8	0.905	Fasting glucose (mmol/L)	5.6 ± 1.3	5.5 ± 1.1	0.185	Current smoker	6 (11.5%)	30 (6.7%)	0.409	Former smoker	22 (42.3%)	132 (29.6%)	0.073	Hypertension	29 (55.8%)	201 (45.1%)	0.014	Prehypertension	6 (11.5%)	82 (18.4%)	0.199	BP-lowering medications	28 (53.9%)	190 (42.6%)	0.020	Lipid-lowering medications	8 (15.4%)	116 (26.0%)	0.183	Diabetes	8 (15.4%)	27 (6.1%)	0.006	Family history of premature CHD	16 (30.8%)	141 (31.6%)	0.845	Number of pregnancies lasting >6 months	3.5 ± 1.8	3.6 ± 2.0	0.507	Postmenopausal ^e	46 (88.5%)	408 (92.1%)	0.111	Hormone replacement use ^f	15 (32.6%)	137 (33.6%)	0.866	SCr (μmol/L)	72.5 ± 24.5	66.5 ± 15.7	–	Median SCr (μmol/L)	66.3	61.9	–	(25th, 75th percentile)	(61.9, 81.8)	(57.5, 75.1)	–	ln(SCr)	4.24 ± 0.29	4.17 ± 0.22	0.014	eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	84.3 ± 27.8	87.9 ± 22.3	0.081	Median eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	88.1	83.0	–	(25th, 75th percentile)	(30.7, 165.8)	(24.1, 175.8)	–	eGFR <60	41 (9.2%)	9 (17.3%)	0.014	UACR (mg/g)	18.8 ± 100.4	8.4 ± 25.0	–	Median UACR (mg/g)	3.1	3.1	–	(25th, 75th percentile)	(1.6, 5.4)	(1.8, 5.2)	–	ln(UACR)	1.5 ± 1.2	1.5 ± 1.0	0.974	Microalbuminuria	22 (44.9%)	2 (3.9%)	0.817	CAC presence	35 (67.3%)	243 (54.5%)	0.004	Median CAC score	17.5	1.9	–	(25th, 75th percentile)	(0.0, 131.2)	(0.0, 81.4)	–	ln(CAC score +1)	2.8 ± 2.4	2.2 ± 2.4	0.003	CAC score category			0.004	0	17 (32.7%)	203 (45.5%)		1–10	7 (13.5%)	44 (9.9%)		11–100	12 (23.1%)	106 (23.8%)		>100	16 (30.8%)	93 (20.9%)		Clearly defined groups: Self-reported history of preeclampsia, eclampsia, and toxemia was obtained. Women were considered hypertensive if they reported a prior diagnosis of hypertension and use of prescription BP-lowering medication or if average SBP or DBP was ≥140mm Hg or ≥90mm Hg. Participants were considered diabetic if they reported using insulin or oral hypoglycemic agents or if they reported a physician diagnosis of diabetes. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: A total of 563 non-Hispanic white women with information on reproductive history had electron beam computed tomography (EBCT) examinations to measure the presence and extent of CAC. Selective loss to follow up: Not reported Identification confounders and correction in analysis: Yes, relation with CAC adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR), diabetes status, menopause status, and BP-lowering medication use
Characteristic of women at time of examination	Reported HDP	No reported HDP	p ^c																																																																																																																																																																																																				
Number in group	52 (10.4%)	446 (89.6%)	–																																																																																																																																																																																																				
Age, years	60.6 ± 10.6	63.2 ± 9.1	0.026																																																																																																																																																																																																				
Median age, years	61.0	63.2	–																																																																																																																																																																																																				
(25th, 75th percentile)	(58.3, 80.6)	(33.8, 87.1)	–																																																																																																																																																																																																				
BMI (kg/m ²)	30.1 ± 6.4	28.5 ± 5.9	0.135																																																																																																																																																																																																				
Waist/hip ratio	0.87 ± 0.10	0.86 ± 0.10	0.335																																																																																																																																																																																																				
SBP (mm Hg)	129.9 ± 23.2	125.4 ± 18.4	0.006																																																																																																																																																																																																				
DBP (mm Hg)	69.8 ± 10.9	68.9 ± 9.1	0.623																																																																																																																																																																																																				
PP (mm Hg)	60.1 ± 20.4	56.5 ± 15.6	0.002																																																																																																																																																																																																				
Cholesterol (mmol/L)	5.3 ± 0.8	5.3 ± 0.9	0.698																																																																																																																																																																																																				
HDL-C (mmol/L)	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.4	0.450																																																																																																																																																																																																				
LDL-C (mmol/L) ^d	3.0 ± 0.7	3.0 ± 0.8	0.850																																																																																																																																																																																																				
Triglycerides (mmol/L)	1.5 ± 0.8	1.6 ± 0.8	0.905																																																																																																																																																																																																				
Fasting glucose (mmol/L)	5.6 ± 1.3	5.5 ± 1.1	0.185																																																																																																																																																																																																				
Current smoker	6 (11.5%)	30 (6.7%)	0.409																																																																																																																																																																																																				
Former smoker	22 (42.3%)	132 (29.6%)	0.073																																																																																																																																																																																																				
Hypertension	29 (55.8%)	201 (45.1%)	0.014																																																																																																																																																																																																				
Prehypertension	6 (11.5%)	82 (18.4%)	0.199																																																																																																																																																																																																				
BP-lowering medications	28 (53.9%)	190 (42.6%)	0.020																																																																																																																																																																																																				
Lipid-lowering medications	8 (15.4%)	116 (26.0%)	0.183																																																																																																																																																																																																				
Diabetes	8 (15.4%)	27 (6.1%)	0.006																																																																																																																																																																																																				
Family history of premature CHD	16 (30.8%)	141 (31.6%)	0.845																																																																																																																																																																																																				
Number of pregnancies lasting >6 months	3.5 ± 1.8	3.6 ± 2.0	0.507																																																																																																																																																																																																				
Postmenopausal ^e	46 (88.5%)	408 (92.1%)	0.111																																																																																																																																																																																																				
Hormone replacement use ^f	15 (32.6%)	137 (33.6%)	0.866																																																																																																																																																																																																				
SCr (μmol/L)	72.5 ± 24.5	66.5 ± 15.7	–																																																																																																																																																																																																				
Median SCr (μmol/L)	66.3	61.9	–																																																																																																																																																																																																				
(25th, 75th percentile)	(61.9, 81.8)	(57.5, 75.1)	–																																																																																																																																																																																																				
ln(SCr)	4.24 ± 0.29	4.17 ± 0.22	0.014																																																																																																																																																																																																				
eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	84.3 ± 27.8	87.9 ± 22.3	0.081																																																																																																																																																																																																				
Median eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	88.1	83.0	–																																																																																																																																																																																																				
(25th, 75th percentile)	(30.7, 165.8)	(24.1, 175.8)	–																																																																																																																																																																																																				
eGFR <60	41 (9.2%)	9 (17.3%)	0.014																																																																																																																																																																																																				
UACR (mg/g)	18.8 ± 100.4	8.4 ± 25.0	–																																																																																																																																																																																																				
Median UACR (mg/g)	3.1	3.1	–																																																																																																																																																																																																				
(25th, 75th percentile)	(1.6, 5.4)	(1.8, 5.2)	–																																																																																																																																																																																																				
ln(UACR)	1.5 ± 1.2	1.5 ± 1.0	0.974																																																																																																																																																																																																				
Microalbuminuria	22 (44.9%)	2 (3.9%)	0.817																																																																																																																																																																																																				
CAC presence	35 (67.3%)	243 (54.5%)	0.004																																																																																																																																																																																																				
Median CAC score	17.5	1.9	–																																																																																																																																																																																																				
(25th, 75th percentile)	(0.0, 131.2)	(0.0, 81.4)	–																																																																																																																																																																																																				
ln(CAC score +1)	2.8 ± 2.4	2.2 ± 2.4	0.003																																																																																																																																																																																																				
CAC score category			0.004																																																																																																																																																																																																				
0	17 (32.7%)	203 (45.5%)																																																																																																																																																																																																					
1–10	7 (13.5%)	44 (9.9%)																																																																																																																																																																																																					
11–100	12 (23.1%)	106 (23.8%)																																																																																																																																																																																																					
>100	16 (30.8%)	93 (20.9%)																																																																																																																																																																																																					

	examined 533 women ≥ 20 years of age from the RFHS and 334 women ≥ 20 years of age living in the vicinity of Rochester, who were not pregnant or lactating and never had coronary or noncoronary heart surgery. - Questions on reproductive history pertaining to HDP were asked of the 574 (316 RFHS and 258 non-RFHS) women participating in the follow-up ECAC examination conducted between December 2000 and February 2005. The present study is limited to this follow-up examination. Exclusion criteria Twenty-nine women with prevalent CHD (defined as self-reported history of myocardial infarction [MI], stroke, or a positive angiogram), 10 missing risk factor information, 1 who had kidney transplantation, and 25 without a pregnancy lasting >6 months				<table><tr><th colspan="3">TABLE 2. ASSOCIATION OF HDP WITH PRESENCE OF CAC IN ECAC^a STUDY</th></tr><tr><th></th><th>OR (95% CI)</th><th>P</th></tr><tr><td>HDP unadjusted</td><td>1.72 (0.94-3.16)</td><td>0.081</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age</td><td>2.72 (1.37-5.41)</td><td>0.004</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age, waist/hip ratio, SBP, DBP</td><td>2.43 (1.20-4.91)</td><td>0.013</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP</td><td>2.41 (1.18-4.92)</td><td>0.016</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR)</td><td>2.58 (1.26-5.32)</td><td>0.010</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR), diabetes status, menopause status, and BP-lowering medication use</td><td>2.18 (1.03, 4.59)</td><td>0.041</td></tr></table> ^aHDP, hypertension during pregnancy; CAC, coronary artery calcification; ECAC, Epidemiology of Coronary Artery Calcification; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; ln, natural log; SCr, serum creatinine; UACR, urinary albumin creatinine ratio; BP, blood pressure. <table><tr><th colspan="3">TABLE 3. ASSOCIATION OF HDP^a WITH EXTENT OF CAC, DEFINED BASED ON CAC SCORE CATEGORIES,²⁰ IN ECAC STUDY</th></tr><tr><th></th><th>OR (95% CI)</th><th>P</th></tr><tr><td>HDP unadjusted</td><td>1.62 (0.96-2.74)</td><td>0.069</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age</td><td>2.50 (1.42-4.40)</td><td>0.002</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age, waist/hip ratio, SBP, DBP</td><td>2.23 (1.26-3.98)</td><td>0.006</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP</td><td>2.22 (1.24-3.97)</td><td>0.007</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR)</td><td>2.36 (1.31-4.24)</td><td>0.004</td></tr><tr><td>HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR), diabetes status, menopause status, and BP-lowering medication use</td><td>1.92 (1.06-3.48)</td><td>0.032</td></tr></table> ^aHDP, hypertension during pregnancy; CAC, coronary artery calcification; ECAC, Epidemiology of Coronary Artery Calcification; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; ln, natural log; SCr, serum creatinine; UACR, urinary albumin creatinine ratio; BP, blood pressure.	TABLE 2. ASSOCIATION OF HDP WITH PRESENCE OF CAC IN ECAC ^a STUDY				OR (95% CI)	P	HDP unadjusted	1.72 (0.94-3.16)	0.081	HDP adjusted for age	2.72 (1.37-5.41)	0.004	HDP adjusted for age, waist/hip ratio, SBP, DBP	2.43 (1.20-4.91)	0.013	HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP	2.41 (1.18-4.92)	0.016	HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR)	2.58 (1.26-5.32)	0.010	HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR), diabetes status, menopause status, and BP-lowering medication use	2.18 (1.03, 4.59)	0.041	TABLE 3. ASSOCIATION OF HDP ^a WITH EXTENT OF CAC, DEFINED BASED ON CAC SCORE CATEGORIES, ²⁰ IN ECAC STUDY				OR (95% CI)	P	HDP unadjusted	1.62 (0.96-2.74)	0.069	HDP adjusted for age	2.50 (1.42-4.40)	0.002	HDP adjusted for age, waist/hip ratio, SBP, DBP	2.23 (1.26-3.98)	0.006	HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP	2.22 (1.24-3.97)	0.007	HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR)	2.36 (1.31-4.24)	0.004	HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR), diabetes status, menopause status, and BP-lowering medication use	1.92 (1.06-3.48)	0.032	Funding: This research was supported by grant R01 HL46292 from the NIH, by a General Clinic Research Center grant from the NIH (M01RR00585) awarded to Mayo Clinic Rochester, and by grant K23 DK078229 from the NIH (A.D.R.).
TABLE 2. ASSOCIATION OF HDP WITH PRESENCE OF CAC IN ECAC ^a STUDY																																																						
	OR (95% CI)	P																																																				
HDP unadjusted	1.72 (0.94-3.16)	0.081																																																				
HDP adjusted for age	2.72 (1.37-5.41)	0.004																																																				
HDP adjusted for age, waist/hip ratio, SBP, DBP	2.43 (1.20-4.91)	0.013																																																				
HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP	2.41 (1.18-4.92)	0.016																																																				
HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR)	2.58 (1.26-5.32)	0.010																																																				
HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR), diabetes status, menopause status, and BP-lowering medication use	2.18 (1.03, 4.59)	0.041																																																				
TABLE 3. ASSOCIATION OF HDP ^a WITH EXTENT OF CAC, DEFINED BASED ON CAC SCORE CATEGORIES, ²⁰ IN ECAC STUDY																																																						
	OR (95% CI)	P																																																				
HDP unadjusted	1.62 (0.96-2.74)	0.069																																																				
HDP adjusted for age	2.50 (1.42-4.40)	0.002																																																				
HDP adjusted for age, waist/hip ratio, SBP, DBP	2.23 (1.26-3.98)	0.006																																																				
HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP	2.22 (1.24-3.97)	0.007																																																				
HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR)	2.36 (1.31-4.24)	0.004																																																				
HDP adjusted for age, BMI, waist/hip ratio, SBP, DBP, ln(SCr), ln(UACR), diabetes status, menopause status, and BP-lowering medication use	1.92 (1.06-3.48)	0.032																																																				

Drost, 2012 E J Prev Cardiol	Design Case-control study N = 673 Country Netherlands	Aim of the study: To investigate the prevalence of cardiovascular risk factors in women at 10 years post preeclampsia in comparison with a reference group. Inclusion criteria - Pregnant women who have been registered in a database since 1991 at the Department of Obstetrics at the Isala Klinieken in Zwolle, The Netherlands - Period 1991-2007 Exclusion criteria - Pregnant or lactating Women (n=10)	Determinant Early pre-eclampsia N = 339	Controls Uncomplicated pregnancy N = 332	Primary outcomes: Cardiovascular risk factors Secondary outcomes: Follow up: 10	Primary outcomes: <table><tr><th colspan="3">Table 1. Characteristics of the study population at index delivery</th></tr><tr><th>Variable</th><th>Preeclampsia N = 339 (±SD)</th><th>Non-preeclampsia N = 332 (±SD)</th></tr><tr><td>Age at index partus (years)</td><td>29.8 (3.8)</td><td>28.6 (4.1)^a</td></tr><tr><td>Index pregnancy as first pregnancy (%)</td><td>79.6</td><td>70.2^a</td></tr><tr><td>Amenorrhoea duration (weeks)</td><td>31.0 (3.9)</td><td>39.6 (2.1)^a</td></tr><tr><td>Birthweight index partus (g)</td><td>1438 (791)</td><td>3408 (647)^a</td></tr><tr><td>Stillborn child index-pregnancy (%)</td><td>14.8</td><td>3.9^a</td></tr><tr><td>Smoking index pregnancy (%)^b</td><td>11.2</td><td>16.6</td></tr><tr><td>Pregnancies (n)</td><td>2.7 (1.4)</td><td>3.1 (1.4)^a</td></tr></table> ^aSignificant unadjusted differences (p-value <0.05); ^bsmoking index-pregnancy is defined as smoking on most days throughout pregnancy. <table><tr><th colspan="3">Table 2. Characteristics of study population at outpatient clinic screening visit</th></tr><tr><th>Characteristic</th><th>Preeclampsia N = 339 Mean (±SD)</th><th>Non-preeclampsia N = 332 Mean (±SD)</th></tr><tr><td>Age (years)</td><td>38.9 (4.9)</td><td>39.3 (4.4)</td></tr><tr><td>Years post index partus (years)</td><td>9.1 (3.7)</td><td>10.7 (3.0)^a</td></tr><tr><td>Current smoking (%)</td><td>15.6</td><td>17.5</td></tr><tr><td>Previous smoking (%)</td><td>29.5</td><td>30.4</td></tr><tr><td>Hypertension (%)</td><td>43.1</td><td>17.2^a</td></tr><tr><td>Awareness (%)</td><td>30.1</td><td>9.0^a</td></tr><tr><td>Antihypertensives (%)</td><td>20.6</td><td>2.1^a</td></tr><tr><td>Adequate control of women on medication (%)</td><td>38.6</td><td>14.3</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus (%)</td><td>2.4</td><td>1.5</td></tr><tr><td>Oral antidiabetics (%)</td><td>0.9</td><td>0.3</td></tr><tr><td>Insulin (%)</td><td>0.3</td><td>0.3</td></tr><tr><td>Hypercholesterolaemia (%)</td><td>38.6</td><td>42.5</td></tr><tr><td>Statin use (%)</td><td>1.2</td><td>0.3</td></tr><tr><td>Metabolic syndrome (%)</td><td>18.0</td><td>9.0^a</td></tr><tr><td>Family history of cardiovascular risk (%)</td><td>75.5</td><td>63.9^a</td></tr></table> ^aSignificant unadjusted differences (p-value <0.05). <table><tr><th colspan="4">Table 3. Adjusted data at outpatient clinic screening visit (adjusted for age, years post index partus and current smoking)</th></tr><tr><th>Risk factor</th><th>Preeclampsia N = 339 Mean (95%CI)</th><th>Non-preeclampsia N = 332 Mean (95%CI)</th><th>P-value</th></tr><tr><td>Systolic blood pressure (mmHg)</td><td>127 (125.2–128.5)</td><td>119 (117.6–121.0)</td><td><.0001^a</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure (mmHg)</td><td>86 (84.4–86.7)</td><td>79 (78.1–80.4)</td><td><.0001^a</td></tr><tr><td>Body mass index (kg/m²)</td><td>26.9 (26.4–27.5)</td><td>26.2 (25.5–26.7)</td><td>0.066</td></tr><tr><td>Waist circumference (cm)</td><td>86.5 (85.2–87.8)</td><td>83.2 (81.9–84.5)</td><td>0.001^a</td></tr><tr><td>Total cholesterol (mmol/l)</td><td>4.86 (4.78–4.95)</td><td>4.85 (4.76–4.94)</td><td>0.85</td></tr><tr><td>LDL (mmol/l)</td><td>2.89 (2.81–2.98)</td><td>2.90 (2.81–2.98)</td><td>0.95</td></tr><tr><td>HDL (mmol/l)</td><td>1.52 (1.48–1.56)</td><td>1.53 (1.49–1.57)</td><td>0.77</td></tr><tr><td>Triglycerides (mmol/l)</td><td>1.00 (0.95–1.06)</td><td>0.95 (0.89–1.06)</td><td>0.18</td></tr><tr><td>Ratio HDL/total cholesterol</td><td>3.40 (3.29–3.51)</td><td>3.35 (3.23–3.46)</td><td>0.54</td></tr><tr><td>Glucose (mmol/l)</td><td>4.86 (4.76–4.95)</td><td>4.85 (4.75–4.94)</td><td>0.92</td></tr><tr><td>HbA1c (%)</td><td>5.27 (5.22–5.31)</td><td>4.24 (5.19–5.28)</td><td>0.37</td></tr><tr><td>CRP (mg/l)^b</td><td>3.55 (3.05–4.05)</td><td>3.19 (2.68–3.69)</td><td>0.33</td></tr><tr><td>CRP log transformation</td><td>0.79 (0.69–0.88)</td><td>0.74 (0.64–0.84)</td><td>0.57</td></tr><tr><td>Fibrinogen (g/l)</td><td>2.85 (2.79–2.92)</td><td>2.84 (2.77–2.91)</td><td>0.75</td></tr><tr><td></td><td>OR (95%CI)</td><td>OR (95%CI)</td><td></td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>3.59 (2.48–5.20)</td><td>1.00</td><td><.0001^a</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus</td><td>1.72 (0.54–5.48)</td><td>1.00</td><td>0.36</td></tr><tr><td>Hypercholesterolaemia</td><td>0.94 (0.68–1.30)</td><td>1.00</td><td>0.70</td></tr><tr><td>Metabolic syndrome</td><td>2.18 (1.34–3.52)</td><td>1.00</td><td>0.002^a</td></tr></table> ^aSignificant differences p-value <0.05; ^bCRP values >20 mg/l excluded.	Table 1. Characteristics of the study population at index delivery			Variable	Preeclampsia N = 339 (±SD)	Non-preeclampsia N = 332 (±SD)	Age at index partus (years)	29.8 (3.8)	28.6 (4.1) ^a	Index pregnancy as first pregnancy (%)	79.6	70.2 ^a	Amenorrhoea duration (weeks)	31.0 (3.9)	39.6 (2.1) ^a	Birthweight index partus (g)	1438 (791)	3408 (647) ^a	Stillborn child index-pregnancy (%)	14.8	3.9 ^a	Smoking index pregnancy (%) ^b	11.2	16.6	Pregnancies (n)	2.7 (1.4)	3.1 (1.4) ^a	Table 2. Characteristics of study population at outpatient clinic screening visit			Characteristic	Preeclampsia N = 339 Mean (±SD)	Non-preeclampsia N = 332 Mean (±SD)	Age (years)	38.9 (4.9)	39.3 (4.4)	Years post index partus (years)	9.1 (3.7)	10.7 (3.0) ^a	Current smoking (%)	15.6	17.5	Previous smoking (%)	29.5	30.4	Hypertension (%)	43.1	17.2 ^a	Awareness (%)	30.1	9.0 ^a	Antihypertensives (%)	20.6	2.1 ^a	Adequate control of women on medication (%)	38.6	14.3	Diabetes mellitus (%)	2.4	1.5	Oral antidiabetics (%)	0.9	0.3	Insulin (%)	0.3	0.3	Hypercholesterolaemia (%)	38.6	42.5	Statin use (%)	1.2	0.3	Metabolic syndrome (%)	18.0	9.0 ^a	Family history of cardiovascular risk (%)	75.5	63.9 ^a	Table 3. Adjusted data at outpatient clinic screening visit (adjusted for age, years post index partus and current smoking)				Risk factor	Preeclampsia N = 339 Mean (95%CI)	Non-preeclampsia N = 332 Mean (95%CI)	P-value	Systolic blood pressure (mmHg)	127 (125.2–128.5)	119 (117.6–121.0)	<.0001 ^a	Diastolic blood pressure (mmHg)	86 (84.4–86.7)	79 (78.1–80.4)	<.0001 ^a	Body mass index (kg/m ²)	26.9 (26.4–27.5)	26.2 (25.5–26.7)	0.066	Waist circumference (cm)	86.5 (85.2–87.8)	83.2 (81.9–84.5)	0.001 ^a	Total cholesterol (mmol/l)	4.86 (4.78–4.95)	4.85 (4.76–4.94)	0.85	LDL (mmol/l)	2.89 (2.81–2.98)	2.90 (2.81–2.98)	0.95	HDL (mmol/l)	1.52 (1.48–1.56)	1.53 (1.49–1.57)	0.77	Triglycerides (mmol/l)	1.00 (0.95–1.06)	0.95 (0.89–1.06)	0.18	Ratio HDL/total cholesterol	3.40 (3.29–3.51)	3.35 (3.23–3.46)	0.54	Glucose (mmol/l)	4.86 (4.76–4.95)	4.85 (4.75–4.94)	0.92	HbA1c (%)	5.27 (5.22–5.31)	4.24 (5.19–5.28)	0.37	CRP (mg/l) ^b	3.55 (3.05–4.05)	3.19 (2.68–3.69)	0.33	CRP log transformation	0.79 (0.69–0.88)	0.74 (0.64–0.84)	0.57	Fibrinogen (g/l)	2.85 (2.79–2.92)	2.84 (2.77–2.91)	0.75		OR (95%CI)	OR (95%CI)		Hypertension	3.59 (2.48–5.20)	1.00	<.0001 ^a	Diabetes mellitus	1.72 (0.54–5.48)	1.00	0.36	Hypercholesterolaemia	0.94 (0.68–1.30)	1.00	0.70	Metabolic syndrome	2.18 (1.34–3.52)	1.00	0.002 ^a	Clearly defined groups: Early preeclampsia was defined (according to the ISSHP as an elevated diastolic blood pressure ≥90mmHg with proteinuria (≥0.3 g/24 h) between 20 and 32 weeks of gestation during index pregnancy. Selection bias: Possible, not all women with early pre-eclampsia responded on invitation. Method of assessing the outcome appropriately: Yes, they invited all women registered on the early preeclampsia database as well as an equal number of age-matched females without preeclampsia from the regular obstetric database in the same time period (1991–2007) to participate in the Preeclampsia Risk Evaluation in Females (PREVFEM) study. Participants were asked to fill in a questionnaire, a physical examination was performed by trained vascular nurses and fasting blood and urine samples were collected. Cardiovascular risk factors were defined as follows: hypertension as a systolic blood pressure (SBP) ≥140 mmHg, a diastolic blood pressure (DBP) ≥90mmHg or use of antihypertensive medication. The presence of DM was defined as diagnosed DM with treatment (diet or medication) or fasting glucose ≥7.0 mmol/l and hypercholesterolaemia was defined as total cholesterol ≥5.0 mmol/l or current use of statins. The metabolic syndrome (MetS) is defined according to the ATP III criteria Selective loss to follow up: A total of 339 out of 515 invited women (response rate 64%) were willing to participate and 332 of 810 non-exposed women (response rate 41%) served as a reference group Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for age, years post index
Table 1. Characteristics of the study population at index delivery																																																																																																																																																																									
Variable	Preeclampsia N = 339 (±SD)	Non-preeclampsia N = 332 (±SD)																																																																																																																																																																							
Age at index partus (years)	29.8 (3.8)	28.6 (4.1) ^a																																																																																																																																																																							
Index pregnancy as first pregnancy (%)	79.6	70.2 ^a																																																																																																																																																																							
Amenorrhoea duration (weeks)	31.0 (3.9)	39.6 (2.1) ^a																																																																																																																																																																							
Birthweight index partus (g)	1438 (791)	3408 (647) ^a																																																																																																																																																																							
Stillborn child index-pregnancy (%)	14.8	3.9 ^a																																																																																																																																																																							
Smoking index pregnancy (%) ^b	11.2	16.6																																																																																																																																																																							
Pregnancies (n)	2.7 (1.4)	3.1 (1.4) ^a																																																																																																																																																																							
Table 2. Characteristics of study population at outpatient clinic screening visit																																																																																																																																																																									
Characteristic	Preeclampsia N = 339 Mean (±SD)	Non-preeclampsia N = 332 Mean (±SD)																																																																																																																																																																							
Age (years)	38.9 (4.9)	39.3 (4.4)																																																																																																																																																																							
Years post index partus (years)	9.1 (3.7)	10.7 (3.0) ^a																																																																																																																																																																							
Current smoking (%)	15.6	17.5																																																																																																																																																																							
Previous smoking (%)	29.5	30.4																																																																																																																																																																							
Hypertension (%)	43.1	17.2 ^a																																																																																																																																																																							
Awareness (%)	30.1	9.0 ^a																																																																																																																																																																							
Antihypertensives (%)	20.6	2.1 ^a																																																																																																																																																																							
Adequate control of women on medication (%)	38.6	14.3																																																																																																																																																																							
Diabetes mellitus (%)	2.4	1.5																																																																																																																																																																							
Oral antidiabetics (%)	0.9	0.3																																																																																																																																																																							
Insulin (%)	0.3	0.3																																																																																																																																																																							
Hypercholesterolaemia (%)	38.6	42.5																																																																																																																																																																							
Statin use (%)	1.2	0.3																																																																																																																																																																							
Metabolic syndrome (%)	18.0	9.0 ^a																																																																																																																																																																							
Family history of cardiovascular risk (%)	75.5	63.9 ^a																																																																																																																																																																							
Table 3. Adjusted data at outpatient clinic screening visit (adjusted for age, years post index partus and current smoking)																																																																																																																																																																									
Risk factor	Preeclampsia N = 339 Mean (95%CI)	Non-preeclampsia N = 332 Mean (95%CI)	P-value																																																																																																																																																																						
Systolic blood pressure (mmHg)	127 (125.2–128.5)	119 (117.6–121.0)	<.0001 ^a																																																																																																																																																																						
Diastolic blood pressure (mmHg)	86 (84.4–86.7)	79 (78.1–80.4)	<.0001 ^a																																																																																																																																																																						
Body mass index (kg/m ²)	26.9 (26.4–27.5)	26.2 (25.5–26.7)	0.066																																																																																																																																																																						
Waist circumference (cm)	86.5 (85.2–87.8)	83.2 (81.9–84.5)	0.001 ^a																																																																																																																																																																						
Total cholesterol (mmol/l)	4.86 (4.78–4.95)	4.85 (4.76–4.94)	0.85																																																																																																																																																																						
LDL (mmol/l)	2.89 (2.81–2.98)	2.90 (2.81–2.98)	0.95																																																																																																																																																																						
HDL (mmol/l)	1.52 (1.48–1.56)	1.53 (1.49–1.57)	0.77																																																																																																																																																																						
Triglycerides (mmol/l)	1.00 (0.95–1.06)	0.95 (0.89–1.06)	0.18																																																																																																																																																																						
Ratio HDL/total cholesterol	3.40 (3.29–3.51)	3.35 (3.23–3.46)	0.54																																																																																																																																																																						
Glucose (mmol/l)	4.86 (4.76–4.95)	4.85 (4.75–4.94)	0.92																																																																																																																																																																						
HbA1c (%)	5.27 (5.22–5.31)	4.24 (5.19–5.28)	0.37																																																																																																																																																																						
CRP (mg/l) ^b	3.55 (3.05–4.05)	3.19 (2.68–3.69)	0.33																																																																																																																																																																						
CRP log transformation	0.79 (0.69–0.88)	0.74 (0.64–0.84)	0.57																																																																																																																																																																						
Fibrinogen (g/l)	2.85 (2.79–2.92)	2.84 (2.77–2.91)	0.75																																																																																																																																																																						
	OR (95%CI)	OR (95%CI)																																																																																																																																																																							
Hypertension	3.59 (2.48–5.20)	1.00	<.0001 ^a																																																																																																																																																																						
Diabetes mellitus	1.72 (0.54–5.48)	1.00	0.36																																																																																																																																																																						
Hypercholesterolaemia	0.94 (0.68–1.30)	1.00	0.70																																																																																																																																																																						
Metabolic syndrome	2.18 (1.34–3.52)	1.00	0.002 ^a																																																																																																																																																																						

							partus and current smoking																																																																																
							Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.																																																																																
Edlow, 2009	Design prospective case-control study N = 219 Country USA	Aim of the study: whether a pregnancy complicated by preeclampsia is associated with an increased prevalence of maternal hypertension and other cardiovascular risk factors shortly after delivery. Inclusion criteria - period March 2005 and August 2007 - women with PE and PIH Exclusion criteria - Patients who had not received medical care after their postpartum visit to have their blood pressure measured	Determinant PE/PIH ≤34 wks N = 79	Controls No PE/PIH N = 140	Primary outcomes: Hypertension, diabetes, dyslipidemia Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: TABLE 2 Demographics <table><tr><th>Characteristics</th><th>Cases % (n = 79)</th><th>Controls % (n = 140)</th><th>P value</th></tr><tr><td>Race: African American</td><td>77 (61)</td><td>60.7 (85)</td><td>.01</td></tr><tr><td>Mean age (y)</td><td>26.6 ± 6.4</td><td>28.3 ± 6.8</td><td>.07</td></tr><tr><td>Chronic hypertension</td><td>15.2 (12)</td><td>5.7 (8)</td><td>.02</td></tr><tr><td>BMI ≥ 30 (at follow-up)^a</td><td>48.7 (37)</td><td>40.1 (55)</td><td>.23</td></tr><tr><td>Mean BMI^a</td><td>29.3 ± 6.9</td><td>29.3 ± 8.3</td><td>.98</td></tr><tr><td>Nulliparous</td><td>54 (43)</td><td>42 (59)</td><td>.08</td></tr><tr><td>History of preeclampsia > 1 pregnancy</td><td>20.3 (16)</td><td>5.7 (8)</td><td>.002</td></tr><tr><td>Tobacco use</td><td>8.8 (7)</td><td>14.3 (20)</td><td>.24</td></tr><tr><td>Mean time to follow-up (d)</td><td>225.4 ± 44.8</td><td>230.4 ± 41.9</td><td>.41</td></tr></table> <i>BMI, body mass index.</i> ^a Total n = 76 for cases and 137 for controls. <i>Edlow. Investigating hypertension risk after preeclampsia-complicated pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009.</i> TABLE 3 Prevalence of cardiovascular risk factors at time of follow-up <table><tr><th>Risk factor</th><th>Case % (n)</th><th>Controls % (n)</th><th>P value</th></tr><tr><td>HTN or use of antihypertensive medicine</td><td>44.6 (33)</td><td>7.8 (10)</td><td>< .0001</td></tr><tr><td>HTN or use of antihypertensive medicine excluding chronic hypertensives</td><td>38.7 (24)</td><td>4.4 (5)</td><td>< .0001</td></tr><tr><td>Dyslipidemia or use of lipid-lowering medicine</td><td>8.0 (6)</td><td>3.1 (4)</td><td>.18</td></tr><tr><td>Diabetes/use of hypoglycemics</td><td>8.0 (6)</td><td>3.9 (5)</td><td>.22</td></tr></table> <i>HTN, hypertension.</i> <i>Edlow. Investigating hypertension risk after preeclampsia-complicated pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009.</i> TABLE 4 Cardiovascular risk factors at time of follow-up: all cases vs controls <table><tr><th>Risk factor</th><th>OR (unadjusted)</th><th>OR (adjusted)</th><th>95% CI</th><th>P value</th></tr><tr><td>Hypertension^a</td><td>10.5</td><td>13.92</td><td>5.2-37.4</td><td>< .001</td></tr><tr><td>Diabetes^b</td><td>2.2</td><td>1.84</td><td>0.5-6.5</td><td>.35</td></tr><tr><td>Dyslipidemia^b</td><td>2.7</td><td>3.12</td><td>0.81-12.0</td><td>.09</td></tr></table> <i>CI, confidence interval; OR, odds ratio.</i> ^a Controlling for race, body mass index, parity, and chronic hypertension. ^b Controlling for race, body mass index, and parity. <i>Edlow. Investigating hypertension risk after preeclampsia-complicated pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009.</i>	Characteristics	Cases % (n = 79)	Controls % (n = 140)	P value	Race: African American	77 (61)	60.7 (85)	.01	Mean age (y)	26.6 ± 6.4	28.3 ± 6.8	.07	Chronic hypertension	15.2 (12)	5.7 (8)	.02	BMI ≥ 30 (at follow-up) ^a	48.7 (37)	40.1 (55)	.23	Mean BMI ^a	29.3 ± 6.9	29.3 ± 8.3	.98	Nulliparous	54 (43)	42 (59)	.08	History of preeclampsia > 1 pregnancy	20.3 (16)	5.7 (8)	.002	Tobacco use	8.8 (7)	14.3 (20)	.24	Mean time to follow-up (d)	225.4 ± 44.8	230.4 ± 41.9	.41	Risk factor	Case % (n)	Controls % (n)	P value	HTN or use of antihypertensive medicine	44.6 (33)	7.8 (10)	< .0001	HTN or use of antihypertensive medicine excluding chronic hypertensives	38.7 (24)	4.4 (5)	< .0001	Dyslipidemia or use of lipid-lowering medicine	8.0 (6)	3.1 (4)	.18	Diabetes/use of hypoglycemics	8.0 (6)	3.9 (5)	.22	Risk factor	OR (unadjusted)	OR (adjusted)	95% CI	P value	Hypertension ^a	10.5	13.92	5.2-37.4	< .001	Diabetes ^b	2.2	1.84	0.5-6.5	.35	Dyslipidemia ^b	2.7	3.12	0.81-12.0	.09	Clearly defined groups: Yes, preeclampsia was defined as blood pressure ≥ 140/90 mm Hg on 2 measurements ≥ 6 hours apart or ≥160/105 mm Hg, and proteinuria. Those women who met criteria for blood pressure but not proteinuria were also included Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Yes, the presence of hypertension and other cardiovascular risk in cases and controls was assessed through telephone interviews 6-13 months after delivery. All telephone interviews were conducted by the primary author (A.G.E.) with a standardized script. Selective loss to follow up: One hundred twenty-four cases and 279 controls were enrolled in the PMC study between January 2006 and October 2006. At the time of initial enrollment, 9% (11) of cases and 14% (40) of controls declined participation in this follow-up study. The total number of patients eligible for the follow-up assessment of cardiovascular risk included 113 cases and 239 controls. Of the patients eligible, 79 cases (70%) and 140 controls (59%) completed the follow-up study. The primary reasons that patients were not reached included: (1) disconnected or changed phone number (59% [20/34] of cases and 53% [52/99] of controls); (2) no answer or unreturned messages (41% [14/34] of cases and 43% [43/99] of controls); and (3) patients who declined participation at time of the follow-up phone interview (3% [3/99] of controls).
Characteristics	Cases % (n = 79)	Controls % (n = 140)	P value																																																																																				
Race: African American	77 (61)	60.7 (85)	.01																																																																																				
Mean age (y)	26.6 ± 6.4	28.3 ± 6.8	.07																																																																																				
Chronic hypertension	15.2 (12)	5.7 (8)	.02																																																																																				
BMI ≥ 30 (at follow-up) ^a	48.7 (37)	40.1 (55)	.23																																																																																				
Mean BMI ^a	29.3 ± 6.9	29.3 ± 8.3	.98																																																																																				
Nulliparous	54 (43)	42 (59)	.08																																																																																				
History of preeclampsia > 1 pregnancy	20.3 (16)	5.7 (8)	.002																																																																																				
Tobacco use	8.8 (7)	14.3 (20)	.24																																																																																				
Mean time to follow-up (d)	225.4 ± 44.8	230.4 ± 41.9	.41																																																																																				
Risk factor	Case % (n)	Controls % (n)	P value																																																																																				
HTN or use of antihypertensive medicine	44.6 (33)	7.8 (10)	< .0001																																																																																				
HTN or use of antihypertensive medicine excluding chronic hypertensives	38.7 (24)	4.4 (5)	< .0001																																																																																				
Dyslipidemia or use of lipid-lowering medicine	8.0 (6)	3.1 (4)	.18																																																																																				
Diabetes/use of hypoglycemics	8.0 (6)	3.9 (5)	.22																																																																																				
Risk factor	OR (unadjusted)	OR (adjusted)	95% CI	P value																																																																																			
Hypertension ^a	10.5	13.92	5.2-37.4	< .001																																																																																			
Diabetes ^b	2.2	1.84	0.5-6.5	.35																																																																																			
Dyslipidemia ^b	2.7	3.12	0.81-12.0	.09																																																																																			

						TABLE 5 Cardiovascular risk factors at time of follow-up: preterm cases vs controls <table><tr><th>Risk factor</th><th>OR (unadjusted)</th><th>OR (adjusted)</th><th>95% CI</th><th>P value</th></tr><tr><td>Hypertension^a</td><td>19.7</td><td>18.31</td><td>5.1-66.5</td><td>< .001</td></tr><tr><td>Diabetes^b</td><td>1.8</td><td>1.86</td><td>0.19-18.6</td><td>.6</td></tr><tr><td>Dyslipidemia^b</td><td>4.8</td><td>5.79</td><td>0.8-40.7</td><td>.08</td></tr></table> CI, confidence interval; OR, odds ratio. ^a Controlling for race, body mass index, parity, and chronic hypertension. ^b Controlling for race, body mass index, and parity. Edlow. Investigating hypertension risk after preeclampsia-complicated pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009.	Risk factor	OR (unadjusted)	OR (adjusted)	95% CI	P value	Hypertension ^a	19.7	18.31	5.1-66.5	< .001	Diabetes ^b	1.8	1.86	0.19-18.6	.6	Dyslipidemia ^b	4.8	5.79	0.8-40.7	.08	Identification confounders and correction in analysis: Yes, confounders including race (African American vs other), BMI, parity, and chronic hypertension Funding: Support was provided through a FOCUS Medical Student Fellowship in Women's Health supported by the Edna G. Kynett Memorial Foundation.																
Risk factor	OR (unadjusted)	OR (adjusted)	95% CI	P value																																							
Hypertension ^a	19.7	18.31	5.1-66.5	< .001																																							
Diabetes ^b	1.8	1.86	0.19-18.6	.6																																							
Dyslipidemia ^b	4.8	5.79	0.8-40.7	.08																																							
Epstein 1964	Design Case-control study N = 162 Country USA	Aim of the study: Long-term follow-up observation of toxemic pregnancies Inclusion criteria - women delivered on the obstetric service of the Grace-New Haven Community Hospital from 1945-1948 - Diagnosis of toxemia - Controls were selected from women of the same age and racial background living in teh same community, who had been pregnant at the same time and delivered in the same hospital but had not had hypertension, proteinuria or edema during the pregnancy Exclusion criteria - episode of toxemia did not conform to the criteria - records were inadequate - blood pressure before the midpoint of pregnancy was not known - negroes - hypertension was	Determinant PE N = 48	Controls No hypertension, proteinuria or edema N = 114	Primary outcomes: Hypertensio n Secondary outcomes: Follow up: 15 years	Primary outcomes: TABLE 1. Characteristics of Women with Toxemia of Pregnancy and Their Controls.* <table><tr><th>Group</th><th>No. of Subjects</th><th>Average Blood Pressure at Follow-up Study</th><th>Blood Pressure</th><th>Weight</th><th>Weight</th><th>Age</th><th>Average Family History of Hypertension</th><th>Parity at Index Pregnancy</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>%</td><td>kg.</td><td>lb.</td><td>%</td><td>yr.</td><td>yr.</td></tr><tr><td>Patient with toxemia</td><td>48</td><td>145 ± 23</td><td>>150/90</td><td>72.1 ± 15.0</td><td>159 ± 33</td><td>46</td><td>43 ± 7</td><td>15</td></tr><tr><td>Control</td><td>114</td><td>126 ± 19†</td><td>7†</td><td>64.2 ± 10.4†</td><td>141½ ± 23†</td><td>25†</td><td>45 ± 4</td><td>15</td></tr></table> *Mean ± standard deviation. †Significant difference (p >0.01).	Group	No. of Subjects	Average Blood Pressure at Follow-up Study	Blood Pressure	Weight	Weight	Age	Average Family History of Hypertension	Parity at Index Pregnancy				%	kg.	lb.	%	yr.	yr.	Patient with toxemia	48	145 ± 23	>150/90	72.1 ± 15.0	159 ± 33	46	43 ± 7	15	Control	114	126 ± 19†	7†	64.2 ± 10.4†	141½ ± 23†	25†	45 ± 4	15	Clearly defined groups: Toxemia was defined as hypertension, pronteinuria and edema in the last trimester Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Women were re-examined an average of fifteen years after an episode of toxemia. The blood pressure was taken several times in the sitting and reclining position. The lowest blood pressure recorded was considered to be the true blood pressure. Hypertension was defined as blood pressure >150/90 mmHg Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Yes, well described
Group	No. of Subjects	Average Blood Pressure at Follow-up Study	Blood Pressure	Weight	Weight	Age	Average Family History of Hypertension	Parity at Index Pregnancy																																			
			%	kg.	lb.	%	yr.	yr.																																			
Patient with toxemia	48	145 ± 23	>150/90	72.1 ± 15.0	159 ± 33	46	43 ± 7	15																																			
Control	114	126 ± 19†	7†	64.2 ± 10.4†	141½ ± 23†	25†	45 ± 4	15																																			

		known or suspected before pregnancy																																																																																																																	
Engeland, 2011	Design Cohort study N = 226 832 Country Norway	Aim of the study: To use the population-based Norwegian Prescription Database (NorPD) to explore later development of diabetes in women registered with GDM and/or preeclampsia in Medical Birth Registry of Norway (MBRN) during 2004–8. Inclusion criteria - women with pregnancies registered in MBRN during 2004–8, lasting more than 22 weeks - first pregnancy - Exclusion criteria - abortions - diabetes, polycystic ovary syndrome (PCOS) or chronic hypertension before pregnancy - women received drugs used to treat diabetes	Determinant PE N = 8832	Controls No PE N = 215 988	Primary outcomes: Prescription of anti-diabetics Secondary outcomes: Follow up: 3.7 years	Primary outcomes: Table 3 Relative risk of getting dispensed drugs used to treat diabetes (insulin and/or oral antidiabetics), with 95% confidence intervals (95% CI), obtained in Cox regression analysis, adjusted for maternal age and parity <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">% Drugs used to treat diabetes</th><th colspan="2">Both insulin and oral antidiabetics^a</th><th colspan="2">Oral antidiabetics only</th><th colspan="2">Insulin only</th></tr><tr><th>Relative risk</th><th>95% CI</th><th>Relative risk</th><th>95% CI</th><th>Relative risk</th><th>95% CI</th><th>Relative risk</th><th>95% CI</th></tr><tr><td>Group</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>No preeclampsia nor GDM</td><td>95.2</td><td>1.0</td><td>Referent</td><td>1.0</td><td>Referent</td><td>1.0</td><td>Referent</td><td>1.0</td></tr><tr><td>Preeclampsia (without GDM)</td><td>3.8</td><td>3.0</td><td>2.4–3.6</td><td>4.2</td><td>1.6–11</td><td>3.0</td><td>2.4–3.7</td><td>2.5</td></tr><tr><td>GDM (without preeclampsia)</td><td>0.9</td><td>41</td><td>35–47</td><td>184</td><td>117–290</td><td>22</td><td>18–27</td><td>118</td></tr><tr><td>Preeclampsia and GDM</td><td>0.1</td><td>79</td><td>58–108</td><td>430</td><td>204–905</td><td>52</td><td>34–79</td><td>145</td></tr></table> 76–278 Data from pregnancies in 2,004–8 (n = 226,832) GDM Gestational diabetes mellitus ^a Excluding those receiving insulin only or oral antidiabetics only Women with severe preeclampsia (33% of the preeclamptic pregnancies) had a higher risk of receiving prescription of drugs used to treat diabetes than other women with preeclampsia (RR 1.6, 95% CI 1.2–2.1).		% Drugs used to treat diabetes		Both insulin and oral antidiabetics ^a		Oral antidiabetics only		Insulin only		Relative risk	95% CI	Relative risk	95% CI	Relative risk	95% CI	Relative risk	95% CI	Group									No preeclampsia nor GDM	95.2	1.0	Referent	1.0	Referent	1.0	Referent	1.0	Preeclampsia (without GDM)	3.8	3.0	2.4–3.6	4.2	1.6–11	3.0	2.4–3.7	2.5	GDM (without preeclampsia)	0.9	41	35–47	184	117–290	22	18–27	118	Preeclampsia and GDM	0.1	79	58–108	430	204–905	52	34–79	145	Clearly defined groups: The diagnostic criteria for preeclampsia in Norway have been blood pressure ≥ 140/90 after 20 weeks of gestation, combined with proteinuria ≥0.3 g/24 h) (≥+1 dipsticks) on at least two occasions Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Maternal diseases, before and during pregnancy are coded by the staff at the MBRN using International Classification of Diseases (ICD) revision 10. Prescriptions of drugs used to treat diabetes (ATC code A10) were used as proxy for diabetes. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Adjustment for maternal age, and for parity Funding: Not reported																																														
	% Drugs used to treat diabetes		Both insulin and oral antidiabetics ^a		Oral antidiabetics only			Insulin only																																																																																																											
	Relative risk	95% CI	Relative risk	95% CI	Relative risk	95% CI	Relative risk	95% CI																																																																																																											
Group																																																																																																																			
No preeclampsia nor GDM	95.2	1.0	Referent	1.0	Referent	1.0	Referent	1.0																																																																																																											
Preeclampsia (without GDM)	3.8	3.0	2.4–3.6	4.2	1.6–11	3.0	2.4–3.7	2.5																																																																																																											
GDM (without preeclampsia)	0.9	41	35–47	184	117–290	22	18–27	118																																																																																																											
Preeclampsia and GDM	0.1	79	58–108	430	204–905	52	34–79	145																																																																																																											
Freibert, 2011	Design Cohort study N = 3909 Country USA	Aim of the study: To investigate the association between a prior history of pregnancy complications and cardiovascular disease (CVD) among Kentucky women aged ≥50 years. Inclusion criteria - data from the 2006–2008 Kentucky Women’s Health Registry (KWHR).	Determinant HDP N = 222 Preterm birth N = 324	Controls Pregnancy without complications N = 2558	Primary outcomes: self-reported prevalence of CVD, including angina, heart attack, heart failure, and arrhythmia. Secondary outcomes:	Primary outcomes: TABLE 2. PROPORTION OF WOMEN WITH REPORTED HISTORY OF ADVERSE PREGNANCY EVENTS AMONG WOMEN IN THE KENTUCKY WOMEN’S HEALTH REGISTRY <table><tr><th></th><th>n</th><th>Preterm labor n = 324/3302 9.8%</th><th>Preeclampsia n = 222/3302 6.7%</th><th>Gestational diabetes n = 146/3302 4.4%</th><th>3rd trimester bleeding n = 195/3302 5.9%</th></tr><tr><td>Mean age (SD)</td><td></td><td>59.6 (7.4)</td><td>58.1 (6.1)</td><td>57.1 (5.5)</td><td>61.0 (8.2)</td></tr><tr><td>Age categories</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>50–59 years</td><td>1905</td><td>10.7%^a</td><td>8.1%</td><td>6.0%</td><td>5.6%</td></tr><tr><td>60–69 years</td><td>1035</td><td>8.5%</td><td>4.8%</td><td>2.6%</td><td>5.5%</td></tr><tr><td>70+ years</td><td>362</td><td>9.12%</td><td>4.7%</td><td>1.1%</td><td>8.6%</td></tr><tr><td>Education</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>≤12 years</td><td>1190</td><td>10.4%</td><td>5.1%</td><td>4.0%</td><td>7.0%</td></tr><tr><td>13–16 years</td><td>937</td><td>10.9%</td><td>7.9%</td><td>4.6%</td><td>5.9%</td></tr><tr><td>17+ years</td><td>1175</td><td>8.3%</td><td>7.4%</td><td>4.8%</td><td>4.9%</td></tr><tr><td>Number of pregnancies</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>1</td><td>509</td><td>5.3%</td><td>7.7%</td><td>2.0%</td><td>2.8%</td></tr><tr><td>2–3</td><td>2043</td><td>8.8%</td><td>5.5%</td><td>4.3%</td><td>5.3%</td></tr><tr><td>4+</td><td>750</td><td>15.6%</td><td>9.3%</td><td>6.5%</td><td>9.7%</td></tr><tr><td>Smoking status</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Current</td><td>269</td><td>14.1%</td><td>6.7%</td><td>4.8%</td><td>11.5%</td></tr><tr><td>Former</td><td>1065</td><td>9.7%</td><td>6.4%</td><td>5.4%</td><td>6.3%</td></tr><tr><td>Never</td><td>1968</td><td>9.3%</td><td>6.9%</td><td>3.9%</td><td>4.9%</td></tr></table> Includes only women who reported at least one pregnancy. ^a Percentage listed is of the total in each row (e.g., of the 269 current smokers, 38 [14.1%] reported preterm labor).		n	Preterm labor n = 324/3302 9.8%	Preeclampsia n = 222/3302 6.7%	Gestational diabetes n = 146/3302 4.4%	3rd trimester bleeding n = 195/3302 5.9%	Mean age (SD)		59.6 (7.4)	58.1 (6.1)	57.1 (5.5)	61.0 (8.2)	Age categories						50–59 years	1905	10.7% ^a	8.1%	6.0%	5.6%	60–69 years	1035	8.5%	4.8%	2.6%	5.5%	70+ years	362	9.12%	4.7%	1.1%	8.6%	Education						≤12 years	1190	10.4%	5.1%	4.0%	7.0%	13–16 years	937	10.9%	7.9%	4.6%	5.9%	17+ years	1175	8.3%	7.4%	4.8%	4.9%	Number of pregnancies						1	509	5.3%	7.7%	2.0%	2.8%	2–3	2043	8.8%	5.5%	4.3%	5.3%	4+	750	15.6%	9.3%	6.5%	9.7%	Smoking status						Current	269	14.1%	6.7%	4.8%	11.5%	Former	1065	9.7%	6.4%	5.4%	6.3%	Never	1968	9.3%	6.9%	3.9%	4.9%	Clearly defined groups: Definitions of the pregnancy complications in the survey were as follows: “preterm labor defined as contractions and changes in your cervix between your 20th and 36th week of pregnancy, may lead to preterm birth; preeclampsia defined as high blood pressure during pregnancy; gestational diabetes defined as high blood sugar during pregnancy.” Selection bias: Possible, only women with nonfatal CVD were included. Method of assessing the outcome
	n	Preterm labor n = 324/3302 9.8%	Preeclampsia n = 222/3302 6.7%	Gestational diabetes n = 146/3302 4.4%	3rd trimester bleeding n = 195/3302 5.9%																																																																																																														
Mean age (SD)		59.6 (7.4)	58.1 (6.1)	57.1 (5.5)	61.0 (8.2)																																																																																																														
Age categories																																																																																																																			
50–59 years	1905	10.7% ^a	8.1%	6.0%	5.6%																																																																																																														
60–69 years	1035	8.5%	4.8%	2.6%	5.5%																																																																																																														
70+ years	362	9.12%	4.7%	1.1%	8.6%																																																																																																														
Education																																																																																																																			
≤12 years	1190	10.4%	5.1%	4.0%	7.0%																																																																																																														
13–16 years	937	10.9%	7.9%	4.6%	5.9%																																																																																																														
17+ years	1175	8.3%	7.4%	4.8%	4.9%																																																																																																														
Number of pregnancies																																																																																																																			
1	509	5.3%	7.7%	2.0%	2.8%																																																																																																														
2–3	2043	8.8%	5.5%	4.3%	5.3%																																																																																																														
4+	750	15.6%	9.3%	6.5%	9.7%																																																																																																														
Smoking status																																																																																																																			
Current	269	14.1%	6.7%	4.8%	11.5%																																																																																																														
Former	1065	9.7%	6.4%	5.4%	6.3%																																																																																																														
Never	1968	9.3%	6.9%	3.9%	4.9%																																																																																																														

		- women aged ≥ 50 Exclusion criteria - inconsistent or incomplete data			Follow up: Not reported	<table><caption>TABLE 4. PROPORTION OF WOMEN WITH REPORTED CARDIOVASCULAR DISEASE STRATIFIED BY PREGNANCY COMPLICATION HISTORY AMONG WOMEN IN THE KENTUCKY WOMEN'S HEALTH REGISTRY</caption><thead><tr><th></th><th>n</th><th>Angina n = 199/3909 5.1%</th><th>Heart attack n = 79/3909 2.0%</th><th>Heart failure n = 44/3909 1.1%</th><th>Arrhythmia n = 642/3909 16.4%</th></tr></thead><tbody><tr><td>Pregnancy history</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Never</td><td>607</td><td>4.0%^a</td><td>1.2%</td><td>1.0%</td><td>14.2%</td></tr><tr><td>No complications</td><td>2558</td><td>4.4%</td><td>1.8%</td><td>1.1%</td><td>15.1%</td></tr><tr><td>One complication</td><td>614</td><td>7.2%</td><td>3.2%</td><td>1.1%</td><td>21.8%</td></tr><tr><td>Two or more complications</td><td>130</td><td>13.9%</td><td>5.4%</td><td>1.5%</td><td>26.9%</td></tr><tr><td>Pregnancy complication</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Preterm labor</td><td>324</td><td>8.3%</td><td>3.1%</td><td>1.2%</td><td>21.3%</td></tr><tr><td>Preeclampsia</td><td>222</td><td>9.5%</td><td>4.1%</td><td>0.5%</td><td>22.1%</td></tr><tr><td>Gestational diabetes</td><td>146</td><td>11.6%</td><td>3.4%</td><td>0.7%</td><td>28.1%</td></tr><tr><td>3rd trimester bleeding</td><td>195</td><td>8.7%</td><td>5.1%</td><td>2.6%</td><td>25.6%</td></tr></tbody></table> ^aPercentage listed is of the total in each row (e.g., of the 324 women with preterm labor, 27 [8.3%] reported angina).		n	Angina n = 199/3909 5.1%	Heart attack n = 79/3909 2.0%	Heart failure n = 44/3909 1.1%	Arrhythmia n = 642/3909 16.4%	Pregnancy history						Never	607	4.0% ^a	1.2%	1.0%	14.2%	No complications	2558	4.4%	1.8%	1.1%	15.1%	One complication	614	7.2%	3.2%	1.1%	21.8%	Two or more complications	130	13.9%	5.4%	1.5%	26.9%	Pregnancy complication						Preterm labor	324	8.3%	3.1%	1.2%	21.3%	Preeclampsia	222	9.5%	4.1%	0.5%	22.1%	Gestational diabetes	146	11.6%	3.4%	0.7%	28.1%	3rd trimester bleeding	195	8.7%	5.1%	2.6%	25.6%	appropriately: To assess history of pregnancy complications, the survey asked: During your pregnancies, did you experience any of the following (CHOOSE ALL THAT APPLY): preterm labor, preeclampsia, gestational diabetes, bleeding during third trimester, none, and Choose not to answer. CVD was ascertained via self-report using the question: Have you ever had any of the following? CHOOSE ALL THAT APPLY: angina, heart attack, heart failure, irregular heart beat or arrhythmia, mitral valve prolapsed, rheumatic fever, heart murmur, aortic aneurysm, peripheral vascular disease or claudication, congenital (present at birth) heart disease, other. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Not reported
	n	Angina n = 199/3909 5.1%	Heart attack n = 79/3909 2.0%	Heart failure n = 44/3909 1.1%	Arrhythmia n = 642/3909 16.4%																																																																				
Pregnancy history																																																																									
Never	607	4.0% ^a	1.2%	1.0%	14.2%																																																																				
No complications	2558	4.4%	1.8%	1.1%	15.1%																																																																				
One complication	614	7.2%	3.2%	1.1%	21.8%																																																																				
Two or more complications	130	13.9%	5.4%	1.5%	26.9%																																																																				
Pregnancy complication																																																																									
Preterm labor	324	8.3%	3.1%	1.2%	21.3%																																																																				
Preeclampsia	222	9.5%	4.1%	0.5%	22.1%																																																																				
Gestational diabetes	146	11.6%	3.4%	0.7%	28.1%																																																																				
3rd trimester bleeding	195	8.7%	5.1%	2.6%	25.6%																																																																				
Funai, 2005	Design Cohort study N = 37 061 Country Israel	Aim of the study: to investigate the longterm risk of mortality in women with preeclampsia, focusing on those known to be subsequently normotensive. Inclusion criteria - women participating in The Jerusalem Perinatal Study (a population-based research cohort derived from births in 1964–1976). Exclusion criteria - Pre-existing hypertension and other	Determinant PE N = 1070	Controls No PE N = 35 991	Primary outcomes: Cause of dead Secondary outcomes: Follow up: 30 years (range, 24.5–36.5)	Primary outcomes: There were 1070 women (2.9%) with preeclampsia. For 479 of these, we observed one or more subsequent births without preeclampsia; we classified these women as normotensive after preeclampsia. The remaining 591 women are classified as unknown with regard to subsequent normotensive status; this group is composed of women for whom we observed no further births in 1964–1976 (n = 538) and women whose subsequent pregnancies were also complicated by preeclampsia (n = 53). <table><caption>TABLE 5. Association* of Preeclampsia With Risk of Death (1978–1997), by Cause of Death</caption><thead><tr><th>Cause of Death</th><th>Known to Be Normotensive Later (n = 476)</th><th>Unknown Whether Normotensive Later (n = 579)</th><th>Total Preeclampsia (n = 1,055)</th><th>No Preeclampsia (n = 36,858)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Neoplastic diseases</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Deaths</td><td>12</td><td>15</td><td>27</td><td>631</td></tr><tr><td>RR (95% CI)</td><td>1.37 (0.77–2.43)</td><td>1.19 (0.71–1.99)</td><td>1.26 (0.85–1.86)</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Cardiovascular diseases</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Deaths</td><td>14</td><td>27</td><td>41</td><td>269</td></tr><tr><td>RR (95% CI)</td><td>3.08 (1.78–5.31)</td><td>3.07 (2.03–4.65)</td><td>3.07 (2.18–4.34)</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Other causes</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Deaths</td><td>13</td><td>22</td><td>35</td><td>381</td></tr><tr><td>RR (95% CI)</td><td>2.10 (1.20–3.68)</td><td>2.16 (1.39–3.36)</td><td>2.14 (1.49–3.06)</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Total</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Deaths</td><td>39</td><td>64</td><td>103</td><td>1281</td></tr><tr><td>RR (95% CI)</td><td>1.98 (1.44–2.73)</td><td>2.02 (1.56–2.61)</td><td>2.00 (1.63–2.46)</td><td>1.00</td></tr></tbody></table> ^aAdjusted for some variables (where appropriate) as noted in Table 2.	Cause of Death	Known to Be Normotensive Later (n = 476)	Unknown Whether Normotensive Later (n = 579)	Total Preeclampsia (n = 1,055)	No Preeclampsia (n = 36,858)	Neoplastic diseases					Deaths	12	15	27	631	RR (95% CI)	1.37 (0.77–2.43)	1.19 (0.71–1.99)	1.26 (0.85–1.86)	1.00	Cardiovascular diseases					Deaths	14	27	41	269	RR (95% CI)	3.08 (1.78–5.31)	3.07 (2.03–4.65)	3.07 (2.18–4.34)	1.00	Other causes					Deaths	13	22	35	381	RR (95% CI)	2.10 (1.20–3.68)	2.16 (1.39–3.36)	2.14 (1.49–3.06)	1.00	Total					Deaths	39	64	103	1281	RR (95% CI)	1.98 (1.44–2.73)	2.02 (1.56–2.61)	2.00 (1.63–2.46)	1.00	Clearly defined groups: Yes, preeclampsia is defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or a diastolic pressure ≥ 90 mmHg, or both, together with 1+ or more proteinuria and edema. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Causes of death, coded according to International Classification of Diseases-9, Selective loss to follow up: Follow-up is complete through 30 June 2000, at which time we had successfully traced 92% of women. Identification confounders and correction in analysis: Adjusted, where appropriate, for age,	
Cause of Death	Known to Be Normotensive Later (n = 476)	Unknown Whether Normotensive Later (n = 579)	Total Preeclampsia (n = 1,055)	No Preeclampsia (n = 36,858)																																																																					
Neoplastic diseases																																																																									
Deaths	12	15	27	631																																																																					
RR (95% CI)	1.37 (0.77–2.43)	1.19 (0.71–1.99)	1.26 (0.85–1.86)	1.00																																																																					
Cardiovascular diseases																																																																									
Deaths	14	27	41	269																																																																					
RR (95% CI)	3.08 (1.78–5.31)	3.07 (2.03–4.65)	3.07 (2.18–4.34)	1.00																																																																					
Other causes																																																																									
Deaths	13	22	35	381																																																																					
RR (95% CI)	2.10 (1.20–3.68)	2.16 (1.39–3.36)	2.14 (1.49–3.06)	1.00																																																																					
Total																																																																									
Deaths	39	64	103	1281																																																																					
RR (95% CI)	1.98 (1.44–2.73)	2.02 (1.56–2.61)	2.00 (1.63–2.46)	1.00																																																																					

		rare diagnoses (such as renal or autoimmune disease) - missing data					insulin-dependent diabetes, gestational diabetes, birth of infant(s) weighing <2500 g, education, social class and year of baseline birth Funding: Supported by grants from the National Institutes of Health (1 K23 RR15536–04) (to E.F.F.); 1R01 CA80197 (to S.H.)																																																												
Garovic, 2010	Design Cohort study N = 4782 Country USA	Aim of the study: to assess the role of hypertension in pregnancy as an independent risk factor for hypertension, coronary heart disease (CHD), and stroke later in life. Inclusion criteria - women participating in the Phase 2 (2000-2004) Family Blood Pressure Program study with at least one pregnancy that lasted more than 6 months Exclusion criteria	Determinant HDP N = 643	Controls Normotensive pregnancy N = 3421	Primary outcomes: HT, CHD and stroke Secondary outcomes: Follow up: Not reported	Primary outcomes: Women reporting hypertension in pregnancy compared with those with no history of hypertension in pregnancy had increased unadjusted risks for hypertension diagnosed after the age of 40 (50% hypertensive at the age 52 vs. 60, <i>P</i> <0.001), CHD (14% estimated event rate vs. 11% at 70 years, <i>P</i> = 0.049), and stroke (8% estimated event rate vs. 5% at 70 years, <i>P</i> = 0.009). Similarly, women reporting preeclampsia in pregnancy, compared with those with no history of hypertension in pregnancy, had increased unadjusted risks for hypertension diagnosed after the age of 40 (50% hypertensive at the age 54 vs. 60, <i>P</i> <0.001), CHD (14% estimated event rate vs. 11% at 70 years, <i>P</i> = 0.045), and stroke (24% estimated event rate vs. 5% at 70 years, <i>P</i> <0.001). Women with a history of hypertension in pregnancy and those with a history of preeclampsia, when grouped together and compared with women with a history of normotensive pregnancies, were at increased risks for the subsequent diagnoses of hypertension (50% hypertensive at the age 53 vs. 60, <i>P</i> <0.001), CHD (14% estimated event rate vs. 11%, <i>P</i> = 0.009), and stroke (12% estimated event rate vs. 5%, <i>P</i> <0.001). <table><caption>Table 2</caption><caption>Family Blood Pressure Program risk factor data by pregnancy group</caption><thead><tr><th>Variable^a</th><th>Nulliparous (N = 718)</th><th>Normotensive pregnancy (N = 3421)</th><th>Hypertensive pregnancy (N = 643)</th><th>Nulliparous vs. nulliparous <i>P</i> value</th><th>Hypertensive vs. normotensive <i>P</i> value</th></tr></thead><tbody><tr><td>History of smoking^b</td><td>24.7</td><td>31.5</td><td>39.6</td><td><0.001</td><td>0.338</td></tr><tr><td>BMI^c</td><td>27.94</td><td>28.50</td><td>31.19</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>Log BMI^d</td><td>3.33 ± 0.25</td><td>3.35 ± 0.20</td><td>3.44 ± 0.21</td><td>0.028</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Diabetes^e</td><td>21.1</td><td>18.0</td><td>25.5</td><td>0.037</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Dyslipidemia^f</td><td>81.9</td><td>77.0</td><td>72.0</td><td>0.193</td><td>0.069</td></tr><tr><td>Family history of stroke</td><td>23.0</td><td>24.7</td><td>29.6</td><td>0.281</td><td>0.004</td></tr><tr><td>Family history of CHD</td><td>30.2</td><td>31.7</td><td>38.6</td><td>0.041</td><td>0.004</td></tr><tr><td>Current HTN^g</td><td>49.3</td><td>39.8</td><td>57.6</td><td><0.001</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Family history of HTN</td><td>67.8</td><td>72.3</td><td>79.8</td><td>0.018</td><td><0.001</td></tr></tbody></table> CHD, coronary heart disease; GENE, Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy; HTN, hypertension. ^aAll variables were adjusted for age, network, and race and expressed as percentages, with the exception of BMI, which was expressed as a mean. <i>P</i> values are calculated from a generalized linear regression model using generalized estimating equations to account for sibling relationships. ^bTwo normotensive patients missing smoking history. ^cTwo nulliparous, 11 normotensive, and one hypertensive patient missing BMI data. ^dDue to skewness of distribution, log BMI (mean ± SD) was used for comparison between the groups. ^eTwo nulliparous and five normotensive patients missing diabetic data. ^fGENOA participants only: N = 149, 1303, and 293, respectively. ^gTwo normotensive and two hypertensive patients missing current hypertension status.	Variable ^a	Nulliparous (N = 718)	Normotensive pregnancy (N = 3421)	Hypertensive pregnancy (N = 643)	Nulliparous vs. nulliparous <i>P</i> value	Hypertensive vs. normotensive <i>P</i> value	History of smoking ^b	24.7	31.5	39.6	<0.001	0.338	BMI ^c	27.94	28.50	31.19	—	—	Log BMI ^d	3.33 ± 0.25	3.35 ± 0.20	3.44 ± 0.21	0.028	<0.001	Diabetes ^e	21.1	18.0	25.5	0.037	<0.001	Dyslipidemia ^f	81.9	77.0	72.0	0.193	0.069	Family history of stroke	23.0	24.7	29.6	0.281	0.004	Family history of CHD	30.2	31.7	38.6	0.041	0.004	Current HTN ^g	49.3	39.8	57.6	<0.001	<0.001	Family history of HTN	67.8	72.3	79.8	0.018	<0.001	Clearly defined groups: HDP was defined as whether or not they had developed hypertension during any of the pregnancies that have lasted more than 6 months. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Family Blood Pressure Program study (FBPP) was established in 1995 to investigate the genetics of hypertension in non-Hispanic blacks, Hispanic whites, Asians, and non-Hispanic whites. Questionnaires were administered in personal interviews by trained examiners. the diagnosis of hypertension was confirmed if a prior diagnosis of hypertension and use of prescription antihypertensive medication had been reported or if the average systolic or diastolic BPs were at least 140 or at least 90 mmHg, respectively. The diagnosis of CHD was established by self-reports of a previous history of myocardial infarction, coronary bypass surgery, coronary angioplasty, balloon dilatation or stent placement, whereas the diagnosis of cerebrovascular disease was based on self-reports of stroke and/or cerebral hemorrhage. Diabetes mellitus was self-reported. The diagnosis of dyslipidemia was confirmed if one or more of the following criteria were met: use of lipidlowering drugs or laboratory measurements at the Phase 2 examination revealing a total cholesterol 200 mg/dl or more, triglycerides 150 mg/dl or more, or high-density
Variable ^a	Nulliparous (N = 718)	Normotensive pregnancy (N = 3421)	Hypertensive pregnancy (N = 643)	Nulliparous vs. nulliparous <i>P</i> value	Hypertensive vs. normotensive <i>P</i> value																																																														
History of smoking ^b	24.7	31.5	39.6	<0.001	0.338																																																														
BMI ^c	27.94	28.50	31.19	—	—																																																														
Log BMI ^d	3.33 ± 0.25	3.35 ± 0.20	3.44 ± 0.21	0.028	<0.001																																																														
Diabetes ^e	21.1	18.0	25.5	0.037	<0.001																																																														
Dyslipidemia ^f	81.9	77.0	72.0	0.193	0.069																																																														
Family history of stroke	23.0	24.7	29.6	0.281	0.004																																																														
Family history of CHD	30.2	31.7	38.6	0.041	0.004																																																														
Current HTN ^g	49.3	39.8	57.6	<0.001	<0.001																																																														
Family history of HTN	67.8	72.3	79.8	0.018	<0.001																																																														

						Adjusted hazard ratios for hypertension after age 40, coronary heart disease, and stroke between pregnancy groups^a <table><thead><tr><th colspan="6">FHT participants</th><th colspan="6">GENOA sub-sample</th></tr><tr><th colspan="3">Hypertension after age 40 (n = 1388)^b</th><th colspan="3">CHD after age 40 (n = 1748)^b</th><th colspan="3">Hypertension after age 40 (n = 1388)^b</th><th colspan="3">CHD after age 40 (n = 1748)^b</th></tr><tr><th>HR^c</th><th>95% CI</th><th>P</th><th>HR^c</th><th>95% CI</th><th>P</th><th>HR^c</th><th>95% CI</th><th>P</th><th>HR^c</th><th>95% CI</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>Normotensive vs outpatients</td><td>0.83</td><td>0.73-0.95</td><td>0.22</td><td>1.02</td><td>0.80-1.31</td><td>0.94</td><td>0.55</td><td>0.35-0.86</td><td>0.00</td><td>0.78</td><td>0.59-1.04</td></tr><tr><td>Hypertensive vs outpatients</td><td>1.10</td><td>1.01-1.21</td><td><0.00</td><td>1.24</td><td>0.78-1.80</td><td>0.30</td><td>1.88</td><td>1.04-3.38</td><td>0.03</td><td>1.88</td><td>1.04-3.38</td></tr></tbody></table> CHD, coronary heart disease; CHD, cardiovascular disease ^aAdjusted to hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) using Cox proportional hazards models for using current software to account for potential confounders among women within 40 days. ^bDue to missing data, sample sizes are smaller than the total number of 4702 and 1714 women in the Family Blood Pressure Program (FBPP) and Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) cohorts, respectively. ^cModel A adjusted for sex, race, family history of CVD, smoking, BMI, education, and diabetes (time-dependent). ^dModel B adjusted for sex, race, family history of CVD, smoking, BMI, education, diabetes mellitus (time-dependent), and hypertension (time-dependent). ^eModel C adjusted for sex, race, family history of CVD, smoking, dyslipidemia, and diabetes (time-dependent). ^fModel D adjusted for sex, race, family history of CVD, smoking, dyslipidemia, diabetes mellitus (time-dependent), and hypertension (time-dependent).	FHT participants						GENOA sub-sample						Hypertension after age 40 (n = 1388) ^b			CHD after age 40 (n = 1748) ^b			Hypertension after age 40 (n = 1388) ^b			CHD after age 40 (n = 1748) ^b			HR ^c	95% CI	P	HR ^c	95% CI	P	HR ^c	95% CI	P	HR ^c	95% CI	P	Normotensive vs outpatients	0.83	0.73-0.95	0.22	1.02	0.80-1.31	0.94	0.55	0.35-0.86	0.00	0.78	0.59-1.04	Hypertensive vs outpatients	1.10	1.01-1.21	<0.00	1.24	0.78-1.80	0.30	1.88	1.04-3.38	0.03	1.88	1.04-3.38	lipoprotein (HDL) 40 mg/dl or less. Blood was drawn by venipuncture after an overnight fast of at least 8 h. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: The study was supported by grants from the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (K08HD051714), and the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (U01HL054481, U01HL054471, U01HL054512, and U01HL054498).																																																											
FHT participants						GENOA sub-sample																																																																																																																								
Hypertension after age 40 (n = 1388) ^b			CHD after age 40 (n = 1748) ^b			Hypertension after age 40 (n = 1388) ^b			CHD after age 40 (n = 1748) ^b																																																																																																																					
HR ^c	95% CI	P	HR ^c	95% CI	P	HR ^c	95% CI	P	HR ^c	95% CI	P																																																																																																																			
Normotensive vs outpatients	0.83	0.73-0.95	0.22	1.02	0.80-1.31	0.94	0.55	0.35-0.86	0.00	0.78	0.59-1.04																																																																																																																			
Hypertensive vs outpatients	1.10	1.01-1.21	<0.00	1.24	0.78-1.80	0.30	1.88	1.04-3.38	0.03	1.88	1.04-3.38																																																																																																																			
Gaugler, 2008	Design Case-control study N =40 Country Netherlands	Aim of the study: To study subsequent pregnancy outcome in women with severe, very early onset preeclampsia (onset before 24 weeks' gestation) and to analyze cardiovascular risk profiles of these women and their partners. Inclusion criteria - women with preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation, admitted between 1 January 1993 and 31 December 2002 at a tertiary university referral center - Healthy control patients after uncomplicated term pregnancies only, with healthy, appropriate for gestational age weight babies,	Determinant Preeclampsia with an onset before 24 weeks N = 20	Controls Uncomplicated pregnancies matched for age and parity N = 20	Primary outcomes: Body weight, height, waist and hip circumference, blood pressure and intima media thickness (IMT) Secondary outcomes: Follow up: 5.5 years (range 4–10 years) after index pregnancy	Primary outcomes: Table 1 General characteristics of women with a history of severe, early onset preeclampsia and men who fathered these preeclamptic pregnancies compared to controls <table><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Women</th><th colspan="2">Men</th></tr><tr><th>Preeclampsia (n = 20)</th><th>Controls (n = 20)</th><th>Preeclampsia (n = 15)</th><th>Controls (n = 13)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Index pregnancy</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Age (years)</td><td>32.2 (18.1–40.6)</td><td>31.6 (18.8–40.1)</td><td>33.5 (22.1–53.2)</td><td>34.5 (25.8–50)</td></tr><tr><td>Caucasian</td><td>12 (60)</td><td>12 (60)</td><td>10 (66.7)</td><td>8 (61.5)</td></tr><tr><td>Primiparous</td><td>12 (60)</td><td>12 (60)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Gestational age (weeks)</td><td>26 (22–29)^a</td><td>40 (36–42)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Birth weight (g)</td><td>561 (300–775)^a</td><td>3435 (2303–5200)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>HELLP syndrome</td><td>10 (50)^a</td><td>0</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Eclampsia</td><td>4 (20)</td><td>0</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Live infant^a</td><td>4 (18)^a</td><td>22 (100)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Hypertension^b</td><td>7 (35)^a</td><td>0</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Current study</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Age (years)</td><td>38.8 (22.1–47.7)</td><td>37.7 (23.8–41.9)</td><td>39.9 (26.2–60.4)</td><td>38.8 (31.6–57.8)</td></tr><tr><td>Time since index pregnancy (years)</td><td>5.5 (4–10)</td><td>5.9 (4.4–10.9)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Parity</td><td>3 (1–4)</td><td>2 (1–4)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Anti-hypertensive drugs</td><td>7 (35)^a</td><td>0</td><td>1 (6.7)</td><td>0</td></tr><tr><td>Lipid-lowering drugs</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (13.3)</td><td>0</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (6.7)</td><td>0</td></tr><tr><td>Current smoking</td><td>2 (10)</td><td>3 (15)</td><td>8 (53.3)</td><td>5 (38.5)</td></tr><tr><td>Family history</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Family hypertension</td><td>15 (75)</td><td>12 (60)</td><td>5 (33.3)</td><td>7 (53.8)</td></tr><tr><td>Family diabetes</td><td>13 (65)</td><td>7 (35)</td><td>5 (33.3)^a</td><td>10 (76.9)</td></tr><tr><td>Family preeclampsia</td><td>3 (15)</td><td>2 (10)</td><td>1 (6.7)</td><td>0</td></tr></tbody></table> Data are presented as medians (range) or absolute number (%). NA: not applicable. ^a Two twin pregnancies included. ^b Hypertension defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic ≥ 90 mmHg in the first trimester of pregnancy. ^c p value <0.001. ^d p value <0.01. ^e p value <0.05.		Women		Men		Preeclampsia (n = 20)	Controls (n = 20)	Preeclampsia (n = 15)	Controls (n = 13)	Index pregnancy					Age (years)	32.2 (18.1–40.6)	31.6 (18.8–40.1)	33.5 (22.1–53.2)	34.5 (25.8–50)	Caucasian	12 (60)	12 (60)	10 (66.7)	8 (61.5)	Primiparous	12 (60)	12 (60)	NA	NA	Gestational age (weeks)	26 (22–29) ^a	40 (36–42)	NA	NA	Birth weight (g)	561 (300–775) ^a	3435 (2303–5200)	NA	NA	HELLP syndrome	10 (50) ^a	0	NA	NA	Eclampsia	4 (20)	0	NA	NA	Live infant ^a	4 (18) ^a	22 (100)	NA	NA	Hypertension ^b	7 (35) ^a	0	NA	NA	Current study					Age (years)	38.8 (22.1–47.7)	37.7 (23.8–41.9)	39.9 (26.2–60.4)	38.8 (31.6–57.8)	Time since index pregnancy (years)	5.5 (4–10)	5.9 (4.4–10.9)	NA	NA	Parity	3 (1–4)	2 (1–4)	NA	NA	Anti-hypertensive drugs	7 (35) ^a	0	1 (6.7)	0	Lipid-lowering drugs	0	0	2 (13.3)	0	Diabetes mellitus	0	0	1 (6.7)	0	Current smoking	2 (10)	3 (15)	8 (53.3)	5 (38.5)	Family history					Family hypertension	15 (75)	12 (60)	5 (33.3)	7 (53.8)	Family diabetes	13 (65)	7 (35)	5 (33.3) ^a	10 (76.9)	Family preeclampsia	3 (15)	2 (10)	1 (6.7)	0	Clearly defined groups: Severe preeclampsia was defined as an absolute diastolic blood pressure of ≥ 110 mmHg and proteinuria ($\geq 2 + [1 \text{ g/L}]$) on a catheterized specimen on admission, or the occurrence of preeclampsia (blood pressure ≥ 140 mmHg systolic or ≥ 90 mmHg diastolic measured on at least two occasions in women normotensive before 20 weeks' gestation and proteinuria ≥ 300 mg/24 h (or $\geq 2+$ on dipstick of voided specimen) in combination with eclampsia or HELLP syndrome. Gestational hypertension was defined as a blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg after 20 weeks' gestational age in formerly normotensive women, measured on two separate occasions with an interval of at least 4 h. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: All participants were invited for examination at our hospital. Body weight, height, waist and hip circumference, blood pressure and intima media thickness (IMT) of the common carotid artery were
	Women		Men																																																																																																																											
	Preeclampsia (n = 20)	Controls (n = 20)	Preeclampsia (n = 15)	Controls (n = 13)																																																																																																																										
Index pregnancy																																																																																																																														
Age (years)	32.2 (18.1–40.6)	31.6 (18.8–40.1)	33.5 (22.1–53.2)	34.5 (25.8–50)																																																																																																																										
Caucasian	12 (60)	12 (60)	10 (66.7)	8 (61.5)																																																																																																																										
Primiparous	12 (60)	12 (60)	NA	NA																																																																																																																										
Gestational age (weeks)	26 (22–29) ^a	40 (36–42)	NA	NA																																																																																																																										
Birth weight (g)	561 (300–775) ^a	3435 (2303–5200)	NA	NA																																																																																																																										
HELLP syndrome	10 (50) ^a	0	NA	NA																																																																																																																										
Eclampsia	4 (20)	0	NA	NA																																																																																																																										
Live infant ^a	4 (18) ^a	22 (100)	NA	NA																																																																																																																										
Hypertension ^b	7 (35) ^a	0	NA	NA																																																																																																																										
Current study																																																																																																																														
Age (years)	38.8 (22.1–47.7)	37.7 (23.8–41.9)	39.9 (26.2–60.4)	38.8 (31.6–57.8)																																																																																																																										
Time since index pregnancy (years)	5.5 (4–10)	5.9 (4.4–10.9)	NA	NA																																																																																																																										
Parity	3 (1–4)	2 (1–4)	NA	NA																																																																																																																										
Anti-hypertensive drugs	7 (35) ^a	0	1 (6.7)	0																																																																																																																										
Lipid-lowering drugs	0	0	2 (13.3)	0																																																																																																																										
Diabetes mellitus	0	0	1 (6.7)	0																																																																																																																										
Current smoking	2 (10)	3 (15)	8 (53.3)	5 (38.5)																																																																																																																										
Family history																																																																																																																														
Family hypertension	15 (75)	12 (60)	5 (33.3)	7 (53.8)																																																																																																																										
Family diabetes	13 (65)	7 (35)	5 (33.3) ^a	10 (76.9)																																																																																																																										
Family preeclampsia	3 (15)	2 (10)	1 (6.7)	0																																																																																																																										

		matched for age, parity, race and year of delivery were selected by the computerized hospital database. Exclusion criteria				<table><tr><td colspan="7">Table 2 Cardiovascular risk variables of women with a history of severe, early onset preeclampsia and men who fathered these preeclamptic pregnancies compared to controls</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">Women</td><td colspan="3">Men</td></tr><tr><td></td><td>Preeclampsia (n = 20)</td><td>Controls (n = 20)</td><td>P</td><td>Preeclampsia (n = 15)</td><td>Controls (n = 13)^a</td><td>P</td></tr><tr><td>Body mass index (kg/m²)</td><td>25.7 (20.2-37.1)</td><td>22.7 (17.8-43.1)</td><td>0.2</td><td>25.4 (18.9-32.2)</td><td>25.3 (20.8-29.7)</td><td>0.5</td></tr><tr><td>Waist-hip ratio</td><td>0.80 (0.71-0.90)</td><td>0.78 (0.7-0.9)</td><td>0.3</td><td>0.86 (0.72-0.98)</td><td>0.84 (0.8-0.94)</td><td>0.7</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure (mmHg)</td><td>130 (95-155)</td><td>115 (100-170)</td><td>0.1</td><td>120 (105-170)</td><td>120 (105-150)</td><td>>0.9</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure (mmHg)</td><td>83 (65-110)</td><td>75 (55-110)</td><td>0.02</td><td>75 (55-90)</td><td>80 (65-105)</td><td>0.3</td></tr><tr><td>IMT common carotid artery (mm)</td><td>0.6 (0.46-0.92)</td><td>0.59 (0.46-0.85)</td><td>0.4</td><td>0.59 (0.52-0.87)</td><td>0.64 (0.52-0.88)</td><td>0.5</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>11 (55)</td><td>2 (10)</td><td>0.002</td><td>1 (6.7)</td><td>4 (30.8)</td><td>0.2</td></tr><tr><td>HBAlc (%)</td><td>5.2 (4.4-5.8)</td><td>4.9 (4.4-5.7)</td><td>0.4</td><td>5.0 (4.7-6.4)^b</td><td>5.1 (4.4-5.6)</td><td>0.8</td></tr><tr><td>Fasting glucose (mmol/L)</td><td>3.7 (2.5-5.6)</td><td>4.0 (2.9-4.8)</td><td>0.3</td><td>3.8 (2.7-5.1)^b</td><td>4.0 (3.4-4.7)</td><td>0.7</td></tr><tr><td>Insulin (nmol/L)</td><td>37 (14-121)</td><td>32 (14-120)</td><td>>0.9</td><td>29 (14-111)^b</td><td>31 (14-92)</td><td>>0.9</td></tr><tr><td>HOMA</td><td>1.59 (0.50-2.90)</td><td>1.79 (0.52-3.12)</td><td>>0.9</td><td>2.10 (0.49-3.10)^b</td><td>1.93 (0.2-2.86)</td><td>0.8</td></tr><tr><td>Cholesterol (mmol/L)</td><td>5.0 (4.1-7.1)</td><td>4.9 (3.1-5.9)</td><td>0.08</td><td>4.8 (3.8-6.2)</td><td>5.5 (4.3-6.0)</td><td>0.08</td></tr><tr><td>LDL-cholesterol (mmol/L)</td><td>2.9 (2.1-5.2)</td><td>2.7 (1.5-4.1)</td><td>0.09</td><td>3.1 (1.3-4.3)</td><td>3.4 (2.0-4.5)</td><td>0.1</td></tr><tr><td>HDL-cholesterol (mmol/L)</td><td>1.6 (1.3-2.9)</td><td>1.6 (1.1-2.9)</td><td>0.6</td><td>1.3 (0.84-1.8)</td><td>1.3 (0.98-2.3)</td><td>0.4</td></tr><tr><td>Triglycerides (mmol/L)</td><td>0.86 (0.47-1.7)</td><td>0.76 (0.44-6.1)</td><td>0.8</td><td>1.1 (0.55-11.2)</td><td>0.88 (0.71-1.8)</td><td>0.4</td></tr><tr><td>ApoA (g/L)</td><td>1.6 (1.3-2.6)</td><td>1.5 (1.2-2.8)</td><td>0.2</td><td>1.4 (1.1-1.6)</td><td>1.5 (1.1-2.0)</td><td>0.1</td></tr><tr><td>ApoB (g/L)</td><td>0.85 (0.65-1.5)</td><td>0.88 (0.46-1.4)</td><td>0.1</td><td>0.96 (0.7-1.3)</td><td>1.0 (0.7-1.4)</td><td>0.2</td></tr><tr><td>Lipoprotein (a) (g/L)</td><td>0.27 (0.02-1.2)</td><td>0.08 (0.02-1.1)</td><td>0.05</td><td>0.16 (0.02-0.77)</td><td>0.15 (0.02-0.59)</td><td>0.9</td></tr><tr><td>Leucocytes (×10⁹/L)</td><td>5.7 (1.6-10)</td><td>6.3 (3.4-11.1)</td><td>0.3</td><td>6.1 (3.6-17.9)</td><td>5.2 (4.4-7.3)</td><td>0.4</td></tr><tr><td>CRP (mg/L)</td><td>2.0 (1.0-11.0)</td><td>1.5 (1.0-11.0)</td><td>0.3</td><td>1.0 (1.0-4.0)</td><td>1.0 (1.0-4.0)</td><td>0.9</td></tr><tr><td>Homocysteine (μmol/L)</td><td>9.4 (6.3-21.4)</td><td>9.8 (6.3-15.4)</td><td>>0.9</td><td>12.9 (8.8-17.3)</td><td>12.7 (8.6-20.2)</td><td>0.9</td></tr><tr><td>Microalbuminuria (g/mol)</td><td>0.008 (0.001-0.2)</td><td>0.006 (0.002-0.01)</td><td><0.05</td><td>0.005 (0.003-0.03)</td><td>0.004 (0.002-0.04)</td><td>0.8</td></tr><tr><td>Uric acid (mmol/L)</td><td>0.28 (0.17-0.37)</td><td>0.26 (0.13-0.37)</td><td>0.2</td><td>0.34 (0.24-0.48)</td><td>0.37 (0.27-0.45)</td><td>0.4</td></tr></table> Values are presented as medians (range) or as absolute number (%). ^a n = 12 for parameters obtained from blood samples. ^b n = 14, one participant with type 1 diabetes was excluded.	Table 2 Cardiovascular risk variables of women with a history of severe, early onset preeclampsia and men who fathered these preeclamptic pregnancies compared to controls								Women			Men				Preeclampsia (n = 20)	Controls (n = 20)	P	Preeclampsia (n = 15)	Controls (n = 13) ^a	P	Body mass index (kg/m ²)	25.7 (20.2-37.1)	22.7 (17.8-43.1)	0.2	25.4 (18.9-32.2)	25.3 (20.8-29.7)	0.5	Waist-hip ratio	0.80 (0.71-0.90)	0.78 (0.7-0.9)	0.3	0.86 (0.72-0.98)	0.84 (0.8-0.94)	0.7	Systolic blood pressure (mmHg)	130 (95-155)	115 (100-170)	0.1	120 (105-170)	120 (105-150)	>0.9	Diastolic blood pressure (mmHg)	83 (65-110)	75 (55-110)	0.02	75 (55-90)	80 (65-105)	0.3	IMT common carotid artery (mm)	0.6 (0.46-0.92)	0.59 (0.46-0.85)	0.4	0.59 (0.52-0.87)	0.64 (0.52-0.88)	0.5	Hypertension	11 (55)	2 (10)	0.002	1 (6.7)	4 (30.8)	0.2	HBAlc (%)	5.2 (4.4-5.8)	4.9 (4.4-5.7)	0.4	5.0 (4.7-6.4) ^b	5.1 (4.4-5.6)	0.8	Fasting glucose (mmol/L)	3.7 (2.5-5.6)	4.0 (2.9-4.8)	0.3	3.8 (2.7-5.1) ^b	4.0 (3.4-4.7)	0.7	Insulin (nmol/L)	37 (14-121)	32 (14-120)	>0.9	29 (14-111) ^b	31 (14-92)	>0.9	HOMA	1.59 (0.50-2.90)	1.79 (0.52-3.12)	>0.9	2.10 (0.49-3.10) ^b	1.93 (0.2-2.86)	0.8	Cholesterol (mmol/L)	5.0 (4.1-7.1)	4.9 (3.1-5.9)	0.08	4.8 (3.8-6.2)	5.5 (4.3-6.0)	0.08	LDL-cholesterol (mmol/L)	2.9 (2.1-5.2)	2.7 (1.5-4.1)	0.09	3.1 (1.3-4.3)	3.4 (2.0-4.5)	0.1	HDL-cholesterol (mmol/L)	1.6 (1.3-2.9)	1.6 (1.1-2.9)	0.6	1.3 (0.84-1.8)	1.3 (0.98-2.3)	0.4	Triglycerides (mmol/L)	0.86 (0.47-1.7)	0.76 (0.44-6.1)	0.8	1.1 (0.55-11.2)	0.88 (0.71-1.8)	0.4	ApoA (g/L)	1.6 (1.3-2.6)	1.5 (1.2-2.8)	0.2	1.4 (1.1-1.6)	1.5 (1.1-2.0)	0.1	ApoB (g/L)	0.85 (0.65-1.5)	0.88 (0.46-1.4)	0.1	0.96 (0.7-1.3)	1.0 (0.7-1.4)	0.2	Lipoprotein (a) (g/L)	0.27 (0.02-1.2)	0.08 (0.02-1.1)	0.05	0.16 (0.02-0.77)	0.15 (0.02-0.59)	0.9	Leucocytes (×10 ⁹ /L)	5.7 (1.6-10)	6.3 (3.4-11.1)	0.3	6.1 (3.6-17.9)	5.2 (4.4-7.3)	0.4	CRP (mg/L)	2.0 (1.0-11.0)	1.5 (1.0-11.0)	0.3	1.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-4.0)	0.9	Homocysteine (μmol/L)	9.4 (6.3-21.4)	9.8 (6.3-15.4)	>0.9	12.9 (8.8-17.3)	12.7 (8.6-20.2)	0.9	Microalbuminuria (g/mol)	0.008 (0.001-0.2)	0.006 (0.002-0.01)	<0.05	0.005 (0.003-0.03)	0.004 (0.002-0.04)	0.8	Uric acid (mmol/L)	0.28 (0.17-0.37)	0.26 (0.13-0.37)	0.2	0.34 (0.24-0.48)	0.37 (0.27-0.45)	0.4
Table 2 Cardiovascular risk variables of women with a history of severe, early onset preeclampsia and men who fathered these preeclamptic pregnancies compared to controls																																																																																																																																																																																					
	Women			Men																																																																																																																																																																																	
	Preeclampsia (n = 20)	Controls (n = 20)	P	Preeclampsia (n = 15)	Controls (n = 13) ^a	P																																																																																																																																																																															
Body mass index (kg/m ²)	25.7 (20.2-37.1)	22.7 (17.8-43.1)	0.2	25.4 (18.9-32.2)	25.3 (20.8-29.7)	0.5																																																																																																																																																																															
Waist-hip ratio	0.80 (0.71-0.90)	0.78 (0.7-0.9)	0.3	0.86 (0.72-0.98)	0.84 (0.8-0.94)	0.7																																																																																																																																																																															
Systolic blood pressure (mmHg)	130 (95-155)	115 (100-170)	0.1	120 (105-170)	120 (105-150)	>0.9																																																																																																																																																																															
Diastolic blood pressure (mmHg)	83 (65-110)	75 (55-110)	0.02	75 (55-90)	80 (65-105)	0.3																																																																																																																																																																															
IMT common carotid artery (mm)	0.6 (0.46-0.92)	0.59 (0.46-0.85)	0.4	0.59 (0.52-0.87)	0.64 (0.52-0.88)	0.5																																																																																																																																																																															
Hypertension	11 (55)	2 (10)	0.002	1 (6.7)	4 (30.8)	0.2																																																																																																																																																																															
HBAlc (%)	5.2 (4.4-5.8)	4.9 (4.4-5.7)	0.4	5.0 (4.7-6.4) ^b	5.1 (4.4-5.6)	0.8																																																																																																																																																																															
Fasting glucose (mmol/L)	3.7 (2.5-5.6)	4.0 (2.9-4.8)	0.3	3.8 (2.7-5.1) ^b	4.0 (3.4-4.7)	0.7																																																																																																																																																																															
Insulin (nmol/L)	37 (14-121)	32 (14-120)	>0.9	29 (14-111) ^b	31 (14-92)	>0.9																																																																																																																																																																															
HOMA	1.59 (0.50-2.90)	1.79 (0.52-3.12)	>0.9	2.10 (0.49-3.10) ^b	1.93 (0.2-2.86)	0.8																																																																																																																																																																															
Cholesterol (mmol/L)	5.0 (4.1-7.1)	4.9 (3.1-5.9)	0.08	4.8 (3.8-6.2)	5.5 (4.3-6.0)	0.08																																																																																																																																																																															
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.9 (2.1-5.2)	2.7 (1.5-4.1)	0.09	3.1 (1.3-4.3)	3.4 (2.0-4.5)	0.1																																																																																																																																																																															
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.6 (1.3-2.9)	1.6 (1.1-2.9)	0.6	1.3 (0.84-1.8)	1.3 (0.98-2.3)	0.4																																																																																																																																																																															
Triglycerides (mmol/L)	0.86 (0.47-1.7)	0.76 (0.44-6.1)	0.8	1.1 (0.55-11.2)	0.88 (0.71-1.8)	0.4																																																																																																																																																																															
ApoA (g/L)	1.6 (1.3-2.6)	1.5 (1.2-2.8)	0.2	1.4 (1.1-1.6)	1.5 (1.1-2.0)	0.1																																																																																																																																																																															
ApoB (g/L)	0.85 (0.65-1.5)	0.88 (0.46-1.4)	0.1	0.96 (0.7-1.3)	1.0 (0.7-1.4)	0.2																																																																																																																																																																															
Lipoprotein (a) (g/L)	0.27 (0.02-1.2)	0.08 (0.02-1.1)	0.05	0.16 (0.02-0.77)	0.15 (0.02-0.59)	0.9																																																																																																																																																																															
Leucocytes (×10 ⁹ /L)	5.7 (1.6-10)	6.3 (3.4-11.1)	0.3	6.1 (3.6-17.9)	5.2 (4.4-7.3)	0.4																																																																																																																																																																															
CRP (mg/L)	2.0 (1.0-11.0)	1.5 (1.0-11.0)	0.3	1.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-4.0)	0.9																																																																																																																																																																															
Homocysteine (μmol/L)	9.4 (6.3-21.4)	9.8 (6.3-15.4)	>0.9	12.9 (8.8-17.3)	12.7 (8.6-20.2)	0.9																																																																																																																																																																															
Microalbuminuria (g/mol)	0.008 (0.001-0.2)	0.006 (0.002-0.01)	<0.05	0.005 (0.003-0.03)	0.004 (0.002-0.04)	0.8																																																																																																																																																																															
Uric acid (mmol/L)	0.28 (0.17-0.37)	0.26 (0.13-0.37)	0.2	0.34 (0.24-0.48)	0.37 (0.27-0.45)	0.4																																																																																																																																																																															
Hannafor d, 1997	Design Prospective cohort study N = 214 356 women-years of observation Country UK	Aim of the study: To determine whether the rate of cardiovascular disease is different among parous women with a general practitioner reported history of toxemia of pregnancy than among those not reported to have experienced toxemia, or among nuliparous women. Inclusion criteria - Women who had never used oral contraceptives who were recruited to the Royal College of General Practitioners'	Determinant Toxemia N = 3000 (according to Brown) 28055 women-years	Controls No toxemia N = 18451 (according to Brown) 163 010 wome-years	Primary outcomes: CVD, HT^a ICD codes Secondary outcomes: Follow up: 13 (0-25)	Primary outcomes: Table 1 Incidence of vascular disease in parous women with and without a preceding history of toxemia of pregnancy, and in nuliparous women. Standardized rate per 1000 women-years (number) <table><tr><td></td><td>Parous, toxemia rate/1000</td><td>Parous, no toxemia rate/1000</td><td>Nuliparous rate/1000</td><td>Relative risk parous toxemia: parous no toxemia (95% CI)</td><td>Relative risk nuliparous: parous no toxemia (95% CI)</td></tr><tr><td>Hypertensive disease</td><td>13.02 (377)</td><td>5.55 (922)</td><td>7.54 (140)</td><td>2.35 (2.08 to 2.65)</td><td>1.36 (1.14 to 1.62)</td></tr><tr><td>Total ischaemic heart disease*</td><td>2.05 (69)</td><td>1.24 (216)</td><td>1.25 (25)</td><td>1.65 (1.28 to 2.16)</td><td>1.01 (0.67 to 1.53)</td></tr><tr><td>Acute myocardial infarction</td><td>0.83 (28)</td><td>0.37 (62)</td><td>0.60 (11)</td><td>2.24 (1.82 to 2.75)</td><td>1.62 (0.86 to 2.97)</td></tr><tr><td>Other acute ischaemic heart disease</td><td>0</td><td>0.01 (2)</td><td>0.05 (1)</td><td></td><td>9.05 (0.45 to 19.14)</td></tr><tr><td>Chronic ischaemic heart disease</td><td>0.61 (21)</td><td>0.35 (61)</td><td>0.36 (7)</td><td>1.74 (1.06 to 2.86)</td><td>1.03 (0.47 to 2.25)</td></tr><tr><td>Angina pectoris</td><td>1.27 (43)</td><td>0.83 (145)</td><td>0.82 (17)</td><td>1.53 (1.09 to 2.15)</td><td>0.99 (0.61 to 1.64)</td></tr><tr><td>Total cerebrovascular disease</td><td>0.75 (25)</td><td>0.54 (93)</td><td>0.86 (16)</td><td>1.39 (0.89 to 2.10)</td><td>0.78 (0.59 to 1.02)</td></tr><tr><td>Total peripheral vascular disease</td><td>0.40 (14)</td><td>0.33 (58)</td><td>0.31 (6)</td><td>1.21 (0.68 to 2.17)</td><td>0.94 (0.41 to 2.10)</td></tr><tr><td>Total venous thromboembolism</td><td>0.99 (32)</td><td>0.61 (105)</td><td>0.67 (13)</td><td>1.62 (1.09 to 2.41)</td><td>1.10 (0.62 to 1.96)</td></tr><tr><td>Periods of observation (women-years)</td><td>28 055</td><td>163 010</td><td>22 390</td><td></td><td></td></tr></table> *Only the first ever episode in this category is counted, therefore the total is less than the sum of individual subcategories of heart disease. (Directly standardized for age (<20, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50+), smoking (0, 1-14, 15+), social class (non-manual, manual). CI, confidence interval. Table 2 Incidence of vascular disease in parous women with and without a preceding history of toxemia of pregnancy stratified by history of pre-existing hypertension before the vascular event. Standardized rate per 1000 women-years (number) <table><tr><td></td><td colspan="3">No history of hypertension</td><td colspan="3">History of hypertension</td></tr><tr><td></td><td>Toxemia rate/1000</td><td>No toxemia rate/1000</td><td>Relative risk parous toxemia: parous no toxemia (95% CI)</td><td>Toxemia rate/1000</td><td>No toxemia rate/1000</td><td>Relative risk parous toxemia: parous no toxemia (95% CI)</td></tr><tr><td>Total ischaemic heart disease*</td><td>1.39 (38)</td><td>1.01 (137)</td><td>1.38 (0.97 to 1.97)</td><td>5.88 (31)</td><td>3.70 (39)</td><td>1.59 (1.03 to 2.46)</td></tr><tr><td>Acute myocardial infarction</td><td>0.50 (13)</td><td>0.26 (40)</td><td>1.92 (1.03 to 3.59)</td><td>2.86 (13)</td><td>1.31 (25)</td><td>2.17 (1.11 to 4.24)</td></tr><tr><td>Other acute ischaemic heart disease</td><td>0</td><td>0.01 (1)</td><td></td><td>0</td><td>0.09 (1)</td><td></td></tr><tr><td>Chronic ischaemic heart disease</td><td>0.48 (14)</td><td>0.30 (46)</td><td>1.62 (0.89 to 2.95)</td><td>0.88 (7)</td><td>0.84 (15)</td><td>1.05 (0.43 to 2.58)</td></tr><tr><td>Angina pectoris</td><td>0.85 (23)</td><td>0.69 (108)</td><td>1.23 (0.78 to 1.93)</td><td>3.34 (20)</td><td>2.37 (27)</td><td>1.41 (0.82 to 2.43)</td></tr><tr><td>Total cerebrovascular disease</td><td>0.53 (15)</td><td>0.38 (59)</td><td>1.39 (0.79 to 2.45)</td><td>1.70 (10)</td><td>3.24 (34)</td><td>0.52 (0.26 to 1.05)</td></tr><tr><td>Total peripheral vascular disease</td><td>0.36 (10)</td><td>0.25 (39)</td><td>1.46 (0.73 to 2.92)</td><td>0.61 (4)</td><td>1.03 (19)</td><td>0.59 (0.20 to 1.73)</td></tr><tr><td>Total venous thrombotic disease</td><td>0.97 (27)</td><td>0.59 (95)</td><td>1.64 (1.07 to 2.51)</td><td>1.03 (5)</td><td>1.68 (10)</td><td>0.61 (0.21 to 1.78)</td></tr></table> *Only the first ever episode in this category is counted, therefore the total is less than the sum of individual subcategories of heart disease. (Directly standardized for age (<20, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50+), smoking (0, 1-14, 15+), social class (non-manual, manual). CI, confidence interval.		Parous, toxemia rate/1000	Parous, no toxemia rate/1000	Nuliparous rate/1000	Relative risk parous toxemia: parous no toxemia (95% CI)	Relative risk nuliparous: parous no toxemia (95% CI)	Hypertensive disease	13.02 (377)	5.55 (922)	7.54 (140)	2.35 (2.08 to 2.65)	1.36 (1.14 to 1.62)	Total ischaemic heart disease*	2.05 (69)	1.24 (216)	1.25 (25)	1.65 (1.28 to 2.16)	1.01 (0.67 to 1.53)	Acute myocardial infarction	0.83 (28)	0.37 (62)	0.60 (11)	2.24 (1.82 to 2.75)	1.62 (0.86 to 2.97)	Other acute ischaemic heart disease	0	0.01 (2)	0.05 (1)		9.05 (0.45 to 19.14)	Chronic ischaemic heart disease	0.61 (21)	0.35 (61)	0.36 (7)	1.74 (1.06 to 2.86)	1.03 (0.47 to 2.25)	Angina pectoris	1.27 (43)	0.83 (145)	0.82 (17)	1.53 (1.09 to 2.15)	0.99 (0.61 to 1.64)	Total cerebrovascular disease	0.75 (25)	0.54 (93)	0.86 (16)	1.39 (0.89 to 2.10)	0.78 (0.59 to 1.02)	Total peripheral vascular disease	0.40 (14)	0.33 (58)	0.31 (6)	1.21 (0.68 to 2.17)	0.94 (0.41 to 2.10)	Total venous thromboembolism	0.99 (32)	0.61 (105)	0.67 (13)	1.62 (1.09 to 2.41)	1.10 (0.62 to 1.96)	Periods of observation (women-years)	28 055	163 010	22 390				No history of hypertension			History of hypertension				Toxemia rate/1000	No toxemia rate/1000	Relative risk parous toxemia: parous no toxemia (95% CI)	Toxemia rate/1000	No toxemia rate/1000	Relative risk parous toxemia: parous no toxemia (95% CI)	Total ischaemic heart disease*	1.39 (38)	1.01 (137)	1.38 (0.97 to 1.97)	5.88 (31)	3.70 (39)	1.59 (1.03 to 2.46)	Acute myocardial infarction	0.50 (13)	0.26 (40)	1.92 (1.03 to 3.59)	2.86 (13)	1.31 (25)	2.17 (1.11 to 4.24)	Other acute ischaemic heart disease	0	0.01 (1)		0	0.09 (1)		Chronic ischaemic heart disease	0.48 (14)	0.30 (46)	1.62 (0.89 to 2.95)	0.88 (7)	0.84 (15)	1.05 (0.43 to 2.58)	Angina pectoris	0.85 (23)	0.69 (108)	1.23 (0.78 to 1.93)	3.34 (20)	2.37 (27)	1.41 (0.82 to 2.43)	Total cerebrovascular disease	0.53 (15)	0.38 (59)	1.39 (0.79 to 2.45)	1.70 (10)	3.24 (34)	0.52 (0.26 to 1.05)	Total peripheral vascular disease	0.36 (10)	0.25 (39)	1.46 (0.73 to 2.92)	0.61 (4)	1.03 (19)	0.59 (0.20 to 1.73)	Total venous thrombotic disease	0.97 (27)	0.59 (95)	1.64 (1.07 to 2.51)	1.03 (5)	1.68 (10)	0.61 (0.21 to 1.78)	Clearly defined groups: No, definition of toxemia not clear Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: At regular intervals the general practitioners have supplied details of any hormonal preparations prescribed, all reported new episodes of illness, any operations, any pregnancies and their outcome, and when appropriate the date and cause of eath. First ever diagnosis rates of hypertensive disease (International Classification of Disease (ICD), 8th revision, codes 400 to 404), acute myocardial infarction (ICD code 410), other acute ischaemic heart disease (411), other chronic ischaemic heart disease (412), angina pectoris (413), total ischaemic heart disease (410-413), total																																						
	Parous, toxemia rate/1000	Parous, no toxemia rate/1000	Nuliparous rate/1000	Relative risk parous toxemia: parous no toxemia (95% CI)	Relative risk nuliparous: parous no toxemia (95% CI)																																																																																																																																																																																
Hypertensive disease	13.02 (377)	5.55 (922)	7.54 (140)	2.35 (2.08 to 2.65)	1.36 (1.14 to 1.62)																																																																																																																																																																																
Total ischaemic heart disease*	2.05 (69)	1.24 (216)	1.25 (25)	1.65 (1.28 to 2.16)	1.01 (0.67 to 1.53)																																																																																																																																																																																
Acute myocardial infarction	0.83 (28)	0.37 (62)	0.60 (11)	2.24 (1.82 to 2.75)	1.62 (0.86 to 2.97)																																																																																																																																																																																
Other acute ischaemic heart disease	0	0.01 (2)	0.05 (1)		9.05 (0.45 to 19.14)																																																																																																																																																																																
Chronic ischaemic heart disease	0.61 (21)	0.35 (61)	0.36 (7)	1.74 (1.06 to 2.86)	1.03 (0.47 to 2.25)																																																																																																																																																																																
Angina pectoris	1.27 (43)	0.83 (145)	0.82 (17)	1.53 (1.09 to 2.15)	0.99 (0.61 to 1.64)																																																																																																																																																																																
Total cerebrovascular disease	0.75 (25)	0.54 (93)	0.86 (16)	1.39 (0.89 to 2.10)	0.78 (0.59 to 1.02)																																																																																																																																																																																
Total peripheral vascular disease	0.40 (14)	0.33 (58)	0.31 (6)	1.21 (0.68 to 2.17)	0.94 (0.41 to 2.10)																																																																																																																																																																																
Total venous thromboembolism	0.99 (32)	0.61 (105)	0.67 (13)	1.62 (1.09 to 2.41)	1.10 (0.62 to 1.96)																																																																																																																																																																																
Periods of observation (women-years)	28 055	163 010	22 390																																																																																																																																																																																		
	No history of hypertension			History of hypertension																																																																																																																																																																																	
	Toxemia rate/1000	No toxemia rate/1000	Relative risk parous toxemia: parous no toxemia (95% CI)	Toxemia rate/1000	No toxemia rate/1000	Relative risk parous toxemia: parous no toxemia (95% CI)																																																																																																																																																																															
Total ischaemic heart disease*	1.39 (38)	1.01 (137)	1.38 (0.97 to 1.97)	5.88 (31)	3.70 (39)	1.59 (1.03 to 2.46)																																																																																																																																																																															
Acute myocardial infarction	0.50 (13)	0.26 (40)	1.92 (1.03 to 3.59)	2.86 (13)	1.31 (25)	2.17 (1.11 to 4.24)																																																																																																																																																																															
Other acute ischaemic heart disease	0	0.01 (1)		0	0.09 (1)																																																																																																																																																																																
Chronic ischaemic heart disease	0.48 (14)	0.30 (46)	1.62 (0.89 to 2.95)	0.88 (7)	0.84 (15)	1.05 (0.43 to 2.58)																																																																																																																																																																															
Angina pectoris	0.85 (23)	0.69 (108)	1.23 (0.78 to 1.93)	3.34 (20)	2.37 (27)	1.41 (0.82 to 2.43)																																																																																																																																																																															
Total cerebrovascular disease	0.53 (15)	0.38 (59)	1.39 (0.79 to 2.45)	1.70 (10)	3.24 (34)	0.52 (0.26 to 1.05)																																																																																																																																																																															
Total peripheral vascular disease	0.36 (10)	0.25 (39)	1.46 (0.73 to 2.92)	0.61 (4)	1.03 (19)	0.59 (0.20 to 1.73)																																																																																																																																																																															
Total venous thrombotic disease	0.97 (27)	0.59 (95)	1.64 (1.07 to 2.51)	1.03 (5)	1.68 (10)	0.61 (0.21 to 1.78)																																																																																																																																																																															

		oral contraception study - women who had never used oral contraceptives. Exclusion criteria					cerebrovascular disease (430-438), total peripheral vascular disease (440-442, 4439), and total venous thromboembolic disease (450, 453) were calculated for each group. Selective loss to follow up: Yes, described. Identification confounders and correction in analysis: age at diagnosis, smoking, and social class at recruitment. Funding: The oral contraception study currently receives financial support from the Royal College of General Practitioners, Schering AG, Schering Healthcare, and Wyeth-Ayerst International.																																																																																																																																				
Haukkam aa, 2009	Design Cohort study N = 767 Country Finland	Aim of the study: To examine whether women with a history of pre-eclampsia more often show signs of atherosclerosis compared with 2 control groups. Inclusion criteria - women from a large Finnish cross-sectional health examination survey (Health 2000 survey) carried out in 2000–2001. Exclusion criteria - gestational diabetes - essential hypertension - proteinuria	Determinant women with previous pre-eclampsia (n = 35) or pregnancy-induced hypertension (n = 61)	Controls healthy women who had had at least 1 childbirth (healthy parous controls, n = 489) and nulliparous controls (n = 182).	Primary outcomes: IMT, lipids, hypertension, CAD Secondary outcomes: Follow up: Not reported	Primary outcomes: <table><tr><th colspan="6">Table 1. Characteristics of the study population</th></tr><tr><th>Variable</th><th>PIH (n = 61)</th><th>PE (n = 35)</th><th>Healthy parous controls (n = 489)</th><th>Nulliparous controls (n = 182)</th><th>p value</th></tr><tr><td>Age^a, years</td><td>55.0 ± 7.1</td><td>57.2 ± 6.5</td><td>57.2 ± 8.4</td><td>58.3 ± 8.6</td><td>0.056</td></tr><tr><td>BMI^a</td><td>27.1 ± 5.2</td><td>27.8 ± 4.6</td><td>26.9 ± 4.6</td><td>27.0 ± 5.3</td><td>0.716</td></tr><tr><td>Age at menarche^a, years</td><td>13.5 ± 1.4</td><td>14.0 ± 1.5</td><td>13.6 ± 1.5</td><td>13.4 ± 1.5</td><td>0.167</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure^a, mm Hg</td><td>141 ± 20</td><td>143 ± 22</td><td>136 ± 23</td><td>137 ± 23</td><td>0.122</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure^a, mm Hg</td><td>85 ± 9</td><td>83 ± 9</td><td>82 ± 10</td><td>82 ± 10</td><td>0.030^c</td></tr><tr><td>Heart rate^a, beats/min</td><td>69 ± 9</td><td>72 ± 12</td><td>68 ± 10</td><td>68 ± 11</td><td>0.093</td></tr><tr><td>Parity (>1)^b</td><td>75</td><td>89</td><td>71</td><td>NA</td><td>0.068</td></tr><tr><td>Smoking^b</td><td>25</td><td>11</td><td>15</td><td>8</td><td>0.010^d</td></tr><tr><td>CAD^b</td><td>5</td><td>6</td><td>6</td><td>9</td><td>0.365</td></tr><tr><td>Hypertension^b</td><td>43</td><td>43</td><td>28</td><td>30</td><td>0.047^c</td></tr></table> Values are means ± SD or percentages. ^a p value for overall difference between the 4 groups (ANOVA). If the overall p value was <0.05, pairwise comparisons were carried out using the Tukey-Kramer method. ^b p value for overall difference between the 4 groups (χ² test). If the overall p value was <0.05, pairwise comparisons were carried out using χ² tests with Bonferroni adjustment (p values <0.0167 were considered significant for parity; p values <0.0083 were considered significant for other categorical variables). ^c None of the pairwise comparisons were significantly different. ^d The following pairwise comparison showed a significant difference: PIH vs. nulliparous controls. <table><tr><th colspan="6">Table 2. Laboratory data</th></tr><tr><th>Variable</th><th>PIH (n = 61)</th><th>PE (n = 35)</th><th>Healthy parous controls (n = 489)</th><th>Nulliparous controls (n = 182)</th><th>p value</th></tr><tr><td>Total cholesterol, mmol/l</td><td>5.7 ± 1.0</td><td>5.9 ± 1.1</td><td>5.7 ± 0.9</td><td>5.6 ± 1.0</td><td>0.221</td></tr><tr><td>HDL cholesterol, mmol/l</td><td>1.7 ± 0.4</td><td>1.7 ± 0.5</td><td>1.7 ± 0.4</td><td>1.7 ± 0.4</td><td>0.487</td></tr><tr><td>Triglycerides, mmol/l</td><td>1.4 ± 0.7</td><td>1.5 ± 0.7</td><td>1.3 ± 0.7</td><td>1.3 ± 0.6</td><td>0.070</td></tr><tr><td>Insulin, mU/l</td><td>10.1 ± 6.2</td><td>11.0 ± 6.6</td><td>8.6 ± 6.0</td><td>8.4 ± 5.4</td><td>0.027^a</td></tr><tr><td>Glucose, mmol/l</td><td>5.7 ± 0.8</td><td>6.2 ± 1.5</td><td>5.6 ± 1.0</td><td>5.5 ± 0.8</td><td>0.004^b</td></tr><tr><td>Hs-CRP, mg/l</td><td>2.5 ± 2.5</td><td>4.2 ± 4.9</td><td>3.0 ± 5.0</td><td>2.8 ± 3.4</td><td>0.345</td></tr><tr><td>TNF-α, ng/l</td><td>5.9 ± 1.8</td><td>5.9 ± 1.9</td><td>5.9 ± 2.7</td><td>6.3 ± 9.4</td><td>0.815</td></tr><tr><td>IL-6, ng/l</td><td>1.8 ± 1.5</td><td>3.5 ± 7.8</td><td>2.2 ± 4.6</td><td>2.4 ± 4.0</td><td>0.319</td></tr></table> Figures are means ± SD. p value for overall difference between the 4 groups (ANOVA). If the overall p value was <0.05, pairwise comparisons were carried out using the Tukey-Cramer method. ^a The following pairwise comparison showed a significant difference: PE vs. nulliparous controls. ^b The following pairwise comparisons showed significant differences: PE vs. all other groups.	Table 1. Characteristics of the study population						Variable	PIH (n = 61)	PE (n = 35)	Healthy parous controls (n = 489)	Nulliparous controls (n = 182)	p value	Age ^a , years	55.0 ± 7.1	57.2 ± 6.5	57.2 ± 8.4	58.3 ± 8.6	0.056	BMI ^a	27.1 ± 5.2	27.8 ± 4.6	26.9 ± 4.6	27.0 ± 5.3	0.716	Age at menarche ^a , years	13.5 ± 1.4	14.0 ± 1.5	13.6 ± 1.5	13.4 ± 1.5	0.167	Systolic blood pressure ^a , mm Hg	141 ± 20	143 ± 22	136 ± 23	137 ± 23	0.122	Diastolic blood pressure ^a , mm Hg	85 ± 9	83 ± 9	82 ± 10	82 ± 10	0.030 ^c	Heart rate ^a , beats/min	69 ± 9	72 ± 12	68 ± 10	68 ± 11	0.093	Parity (>1) ^b	75	89	71	NA	0.068	Smoking ^b	25	11	15	8	0.010 ^d	CAD ^b	5	6	6	9	0.365	Hypertension ^b	43	43	28	30	0.047 ^c	Table 2. Laboratory data						Variable	PIH (n = 61)	PE (n = 35)	Healthy parous controls (n = 489)	Nulliparous controls (n = 182)	p value	Total cholesterol, mmol/l	5.7 ± 1.0	5.9 ± 1.1	5.7 ± 0.9	5.6 ± 1.0	0.221	HDL cholesterol, mmol/l	1.7 ± 0.4	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.4	1.7 ± 0.4	0.487	Triglycerides, mmol/l	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.7	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.6	0.070	Insulin, mU/l	10.1 ± 6.2	11.0 ± 6.6	8.6 ± 6.0	8.4 ± 5.4	0.027 ^a	Glucose, mmol/l	5.7 ± 0.8	6.2 ± 1.5	5.6 ± 1.0	5.5 ± 0.8	0.004 ^b	Hs-CRP, mg/l	2.5 ± 2.5	4.2 ± 4.9	3.0 ± 5.0	2.8 ± 3.4	0.345	TNF-α, ng/l	5.9 ± 1.8	5.9 ± 1.9	5.9 ± 2.7	6.3 ± 9.4	0.815	IL-6, ng/l	1.8 ± 1.5	3.5 ± 7.8	2.2 ± 4.6	2.4 ± 4.0	0.319	Clearly defined groups: Yes, PE was defined as BP ≥ 140/90 mm Hg and proteinuria 1 stick + and/or ≥0.3 g/24 h specimen after 20 gestational weeks. Pregnancy-induced hypertension was defined as hypertension (BP ≥140/90 mm Hg) after 20 gestational weeks without proteinuria. (ICD-codes) Healthy parous controls were defined as women who had had at least 1 childbirth and no gestational diabetes, PE, hypertension or proteinuria before or during any of their pregnancies. Nulliparous controls were defined as women who had never been pregnant Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Information on reproductive history, chronic diseases and smoking was obtained at the home health interview. Fasting blood samples were used. Hypertension and CAD diagnoses were obtained at the home health interview. Selective loss to follow up: No
Table 1. Characteristics of the study population																																																																																																																																											
Variable	PIH (n = 61)	PE (n = 35)	Healthy parous controls (n = 489)	Nulliparous controls (n = 182)	p value																																																																																																																																						
Age ^a , years	55.0 ± 7.1	57.2 ± 6.5	57.2 ± 8.4	58.3 ± 8.6	0.056																																																																																																																																						
BMI ^a	27.1 ± 5.2	27.8 ± 4.6	26.9 ± 4.6	27.0 ± 5.3	0.716																																																																																																																																						
Age at menarche ^a , years	13.5 ± 1.4	14.0 ± 1.5	13.6 ± 1.5	13.4 ± 1.5	0.167																																																																																																																																						
Systolic blood pressure ^a , mm Hg	141 ± 20	143 ± 22	136 ± 23	137 ± 23	0.122																																																																																																																																						
Diastolic blood pressure ^a , mm Hg	85 ± 9	83 ± 9	82 ± 10	82 ± 10	0.030 ^c																																																																																																																																						
Heart rate ^a , beats/min	69 ± 9	72 ± 12	68 ± 10	68 ± 11	0.093																																																																																																																																						
Parity (>1) ^b	75	89	71	NA	0.068																																																																																																																																						
Smoking ^b	25	11	15	8	0.010 ^d																																																																																																																																						
CAD ^b	5	6	6	9	0.365																																																																																																																																						
Hypertension ^b	43	43	28	30	0.047 ^c																																																																																																																																						
Table 2. Laboratory data																																																																																																																																											
Variable	PIH (n = 61)	PE (n = 35)	Healthy parous controls (n = 489)	Nulliparous controls (n = 182)	p value																																																																																																																																						
Total cholesterol, mmol/l	5.7 ± 1.0	5.9 ± 1.1	5.7 ± 0.9	5.6 ± 1.0	0.221																																																																																																																																						
HDL cholesterol, mmol/l	1.7 ± 0.4	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.4	1.7 ± 0.4	0.487																																																																																																																																						
Triglycerides, mmol/l	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.7	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.6	0.070																																																																																																																																						
Insulin, mU/l	10.1 ± 6.2	11.0 ± 6.6	8.6 ± 6.0	8.4 ± 5.4	0.027 ^a																																																																																																																																						
Glucose, mmol/l	5.7 ± 0.8	6.2 ± 1.5	5.6 ± 1.0	5.5 ± 0.8	0.004 ^b																																																																																																																																						
Hs-CRP, mg/l	2.5 ± 2.5	4.2 ± 4.9	3.0 ± 5.0	2.8 ± 3.4	0.345																																																																																																																																						
TNF-α, ng/l	5.9 ± 1.8	5.9 ± 1.9	5.9 ± 2.7	6.3 ± 9.4	0.815																																																																																																																																						
IL-6, ng/l	1.8 ± 1.5	3.5 ± 7.8	2.2 ± 4.6	2.4 ± 4.0	0.319																																																																																																																																						

						<table><tr><th colspan="6">Table 3. Ultrasonographic results</th></tr><tr><th>Variable</th><th>PIH (n = 61)</th><th>PE (n = 35)</th><th>Healthy parous controls (n = 489)</th><th>Nulliparous controls (n = 182)</th><th>p value</th></tr><tr><td>Average IMT^a, mm</td><td>0.897 ± 0.189</td><td>0.933 ± 0.260</td><td>0.900 ± 0.211</td><td>0.917 ± 0.230</td><td>0.678</td></tr><tr><td>CCA IMT^a, mm</td><td>0.760 ± 0.138</td><td>0.795 ± 0.165</td><td>0.797 ± 0.170</td><td>0.813 ± 0.199</td><td>0.264</td></tr><tr><td>Bulb IMT^a, mm</td><td>1.032 ± 0.302</td><td>1.066 ± 0.429</td><td>1.004 ± 0.316</td><td>1.027 ± 0.338</td><td>0.481</td></tr><tr><td>Plaque^b</td><td>8</td><td>29</td><td>12</td><td>16</td><td>0.009^c</td></tr></table> Figures are means ± SD or percentages. ^a p value for overall difference between the 4 groups (ANOVA). None were <0.05. ^b p value for overall difference between the 4 groups (χ² test). Because the overall p value was <0.05, pairwise comparisons were carried out using χ² tests with Bonferroni adjustment (p values <0.0083 were considered significant). ^c The following pairwise comparisons showed significant differences: PE vs. PIH; PE vs. healthy parous controls.	Table 3. Ultrasonographic results						Variable	PIH (n = 61)	PE (n = 35)	Healthy parous controls (n = 489)	Nulliparous controls (n = 182)	p value	Average IMT ^a , mm	0.897 ± 0.189	0.933 ± 0.260	0.900 ± 0.211	0.917 ± 0.230	0.678	CCA IMT ^a , mm	0.760 ± 0.138	0.795 ± 0.165	0.797 ± 0.170	0.813 ± 0.199	0.264	Bulb IMT ^a , mm	1.032 ± 0.302	1.066 ± 0.429	1.004 ± 0.316	1.027 ± 0.338	0.481	Plaque ^b	8	29	12	16	0.009 ^c	Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Not reported																																																																																																										
Table 3. Ultrasonographic results																																																																																																																																																					
Variable	PIH (n = 61)	PE (n = 35)	Healthy parous controls (n = 489)	Nulliparous controls (n = 182)	p value																																																																																																																																																
Average IMT ^a , mm	0.897 ± 0.189	0.933 ± 0.260	0.900 ± 0.211	0.917 ± 0.230	0.678																																																																																																																																																
CCA IMT ^a , mm	0.760 ± 0.138	0.795 ± 0.165	0.797 ± 0.170	0.813 ± 0.199	0.264																																																																																																																																																
Bulb IMT ^a , mm	1.032 ± 0.302	1.066 ± 0.429	1.004 ± 0.316	1.027 ± 0.338	0.481																																																																																																																																																
Plaque ^b	8	29	12	16	0.009 ^c																																																																																																																																																
Irgens, 2001	Design Cohort study N = 626 272 births Country Norway	Aim of the study: To assess whether mothers and fathers have a higher long term risk of death, particularly from cardiovascular disease and cancer, after the mother has had pre-eclampsia. Inclusion criteria - mothers' first deliveries, recorded in the Norwegian medical birth registry from 1967 to 1992. Exclusion criteria	Determinant PE ≥ 37 weeks N = 21 506 PE 16-36 weeks N = 2649	Controls No PE ≥ 37 weeks N = 576 099	Primary outcomes: Total mortality and mortality from cardiovascular causes, cancer, and stroke Secondary outcomes: Follow up: Median 13 years (0-25)	Primary outcomes: <table><tr><th colspan="10">Table 1 Long term mortality of parents, according to whether mother had pre-eclampsia during pregnancy and gestational age of baby at birth, Norway, 1967-92</th></tr><tr><th rowspan="2">Births between 1967 and 1992</th><th rowspan="2">Gestational age of baby at birth</th><th colspan="2">No of mothers</th><th colspan="2">No (%) of pregnancies with unknown fathers</th><th colspan="2">No of deaths (1967-92)</th><th colspan="2">Deaths per 1000</th></tr><tr><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th></tr><tr><td rowspan="2">No pre-eclampsia during pregnancy</td><td>≥ 37 weeks</td><td>576 099</td><td>497 341</td><td>78 758 (13.7)</td><td></td><td>3 882</td><td>8 491</td><td>6.7</td><td>17.1</td></tr><tr><td>16-36 weeks</td><td>26 018</td><td>20 861</td><td>5 157 (19.8)</td><td></td><td>284</td><td>418</td><td>10.9</td><td>20.0</td></tr><tr><td rowspan="2">Pre-eclampsia during pregnancy</td><td>≥ 37 weeks</td><td>21 506</td><td>18 840</td><td>2 686 (12.4)</td><td></td><td>143</td><td>313</td><td>6.6</td><td>16.6</td></tr><tr><td>16-36 weeks</td><td>2 649</td><td>2 274</td><td>375 (14.2)</td><td></td><td>41</td><td>26</td><td>15.5</td><td>11.4</td></tr><tr><td>All births</td><td></td><td>626 272</td><td>539 316</td><td>86 966 (13.9)</td><td></td><td>4 350</td><td>9 248</td><td>6.9</td><td>17.1</td></tr></table> <table><tr><th colspan="10">Table 2 Long term mortality from specific causes among parents, according to whether mother had pre-eclampsia during pregnancy and gestational age of baby at birth, Norway, 1967-92. Values are relative hazard ratios* (95% CIs)</th></tr><tr><th rowspan="2">Births between 1967 and 1992</th><th rowspan="2">Gestational age of baby at birth</th><th colspan="2">All deaths (1967-92)</th><th colspan="2">Deaths from cardiovascular causes</th><th colspan="2">Deaths from stroke</th><th colspan="2">Deaths from cancer</th></tr><tr><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th></tr><tr><td rowspan="2">No pre-eclampsia during pregnancy</td><td>≥ 37 weeks</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>16-36 weeks</td><td>1.56 (1.38-1.75)</td><td>1.10 (1.00-1.21)</td><td>2.96 (2.12-4.11)</td><td>0.97 (0.79-1.20)</td><td>1.91 (1.26-2.91)</td><td>1.39 (0.86-2.04)</td><td>1.32 (1.10-1.58)</td><td>1.88 (0.88-1.32)</td></tr><tr><td rowspan="2">Pre-eclampsia during pregnancy</td><td>≥ 37 weeks</td><td>1.04 (0.88-1.23)</td><td>1.05 (0.90-1.13)</td><td>1.05 (1.01-2.70)</td><td>1.01 (0.81-1.27)</td><td>0.96 (0.50-1.91)</td><td>1.60 (0.64-1.68)</td><td>0.90 (0.29-2.76)</td><td>0.98 (0.77-1.23)</td></tr><tr><td>16-36 weeks</td><td>2.71 (1.90-3.89)</td><td>0.75 (0.31-1.10)</td><td>8.12 (4.31-15.33)</td><td>1.03 (0.56-1.92)</td><td>5.08 (2.09-12.36)</td><td>(no deaths)</td><td>0.36 (0.12-1.11)</td><td>0.66 (0.30-1.47)</td></tr></table> *Obtained from Cox regression, adjusted for mother's age at delivery and year of birth of baby. Long term survival of mothers after their first delivery, according to whether they had pre-eclampsia and gestational age of baby at birth (term=37 weeks or more)	Table 1 Long term mortality of parents, according to whether mother had pre-eclampsia during pregnancy and gestational age of baby at birth, Norway, 1967-92										Births between 1967 and 1992	Gestational age of baby at birth	No of mothers		No (%) of pregnancies with unknown fathers		No of deaths (1967-92)		Deaths per 1000		Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	No pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	576 099	497 341	78 758 (13.7)		3 882	8 491	6.7	17.1	16-36 weeks	26 018	20 861	5 157 (19.8)		284	418	10.9	20.0	Pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	21 506	18 840	2 686 (12.4)		143	313	6.6	16.6	16-36 weeks	2 649	2 274	375 (14.2)		41	26	15.5	11.4	All births		626 272	539 316	86 966 (13.9)		4 350	9 248	6.9	17.1	Table 2 Long term mortality from specific causes among parents, according to whether mother had pre-eclampsia during pregnancy and gestational age of baby at birth, Norway, 1967-92. Values are relative hazard ratios* (95% CIs)										Births between 1967 and 1992	Gestational age of baby at birth	All deaths (1967-92)		Deaths from cardiovascular causes		Deaths from stroke		Deaths from cancer		Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	No pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	1	1	1	1	1	1	1	1	16-36 weeks	1.56 (1.38-1.75)	1.10 (1.00-1.21)	2.96 (2.12-4.11)	0.97 (0.79-1.20)	1.91 (1.26-2.91)	1.39 (0.86-2.04)	1.32 (1.10-1.58)	1.88 (0.88-1.32)	Pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	1.04 (0.88-1.23)	1.05 (0.90-1.13)	1.05 (1.01-2.70)	1.01 (0.81-1.27)	0.96 (0.50-1.91)	1.60 (0.64-1.68)	0.90 (0.29-2.76)	0.98 (0.77-1.23)	16-36 weeks	2.71 (1.90-3.89)	0.75 (0.31-1.10)	8.12 (4.31-15.33)	1.03 (0.56-1.92)	5.08 (2.09-12.36)	(no deaths)	0.36 (0.12-1.11)	0.66 (0.30-1.47)	Clearly defined groups: Pre-eclampsia was defined as cases of pregnancies with a specified diagnosis of pre-eclampsia and all pregnancies in which both hypertension induced by pregnancy and proteinuria were recorded. Selection bias: No Method of assessing the outcome appropriately: Data on the cohorts were derived from the medical birth registry of Norway, which comprises all births in Norway since 1967 with more than 16 weeks of gestation and from the registry of causes of death. We defined cardiovascular mortality as all deaths in which the cause was registered as being related to the heart. This included codes 410 to 429 of ICD-8 and ICD-9 (international classification of diseases, 8th and 9th revisions). Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for mother's age at delivery and year of birth of the baby. Funding: Helse og Rehabilitering
Table 1 Long term mortality of parents, according to whether mother had pre-eclampsia during pregnancy and gestational age of baby at birth, Norway, 1967-92																																																																																																																																																					
Births between 1967 and 1992	Gestational age of baby at birth	No of mothers		No (%) of pregnancies with unknown fathers		No of deaths (1967-92)		Deaths per 1000																																																																																																																																													
		Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers																																																																																																																																												
No pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	576 099	497 341	78 758 (13.7)		3 882	8 491	6.7	17.1																																																																																																																																												
	16-36 weeks	26 018	20 861	5 157 (19.8)		284	418	10.9	20.0																																																																																																																																												
Pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	21 506	18 840	2 686 (12.4)		143	313	6.6	16.6																																																																																																																																												
	16-36 weeks	2 649	2 274	375 (14.2)		41	26	15.5	11.4																																																																																																																																												
All births		626 272	539 316	86 966 (13.9)		4 350	9 248	6.9	17.1																																																																																																																																												
Table 2 Long term mortality from specific causes among parents, according to whether mother had pre-eclampsia during pregnancy and gestational age of baby at birth, Norway, 1967-92. Values are relative hazard ratios* (95% CIs)																																																																																																																																																					
Births between 1967 and 1992	Gestational age of baby at birth	All deaths (1967-92)		Deaths from cardiovascular causes		Deaths from stroke		Deaths from cancer																																																																																																																																													
		Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers																																																																																																																																												
No pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																																																																												
	16-36 weeks	1.56 (1.38-1.75)	1.10 (1.00-1.21)	2.96 (2.12-4.11)	0.97 (0.79-1.20)	1.91 (1.26-2.91)	1.39 (0.86-2.04)	1.32 (1.10-1.58)	1.88 (0.88-1.32)																																																																																																																																												
Pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	1.04 (0.88-1.23)	1.05 (0.90-1.13)	1.05 (1.01-2.70)	1.01 (0.81-1.27)	0.96 (0.50-1.91)	1.60 (0.64-1.68)	0.90 (0.29-2.76)	0.98 (0.77-1.23)																																																																																																																																												
	16-36 weeks	2.71 (1.90-3.89)	0.75 (0.31-1.10)	8.12 (4.31-15.33)	1.03 (0.56-1.92)	5.08 (2.09-12.36)	(no deaths)	0.36 (0.12-1.11)	0.66 (0.30-1.47)																																																																																																																																												
Jonsdottir, 1995	Design Cohort study	Aim of the study: To investigate the potential association	Determinant HDP	Controls General population	Primary outcomes: IHD (ICD)	Primary outcomes: During 1956-90 139 women died: a slightly higher proportion than expected (n=116.3) in the general population for the same period	Clearly defined groups: Yes, hypertension in pregnancy was defined as blood pressure ≥140/90 mmHg after 20																																																																																																																																														

	N = ? Country Iceland	between hypertension in pregnancy, preeclampsia and eclampsia with increased death rates from ischemic heart disease (IHD) Inclusion criteria - women giving birth at the National Hospital in Reykjavik during 1931-1947 Exclusion criteria - women with pre-existing renal or hypertensive disease	N = 307	N = ?	Secondary outcomes: Follow up: 41.9 years (1-60)	(RR 1.20; 95% CI 1.01-1.42). IHD was documented on death certificates in 39 women compared to 26.5 expected in the population (RR=1.47; 95% CI 1.05-2.02). The relative risk of dying from IHD was significantly higher among eclamptic women (RR=2.61; 95% CI 1.11-6.12) and those with eclampsia (RR=1.9; 95% CI 1.02-3.52) than among those who only had hypertension. Table I. Age distribution among all women with a history of pregnancy hypertension between 1931-47 classified by severity of the disease during the index pregnancy. Age ranges within brackets. The highest t-value for any combination of comparisons is given <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">Mean age±standard deviation</th><th rowspan="2">t</th><th rowspan="2">p</th></tr><tr><th>Eclampsia</th><th>Preeclampsia</th><th>Hypertension</th></tr><tr><td>Age at index pregnancy</td><td>28.9±7.7 (17-48)</td><td>28.8±5.7 (16-50)</td><td>28.9±6.5 (17-45)</td><td>0.15</td><td>0.89</td></tr><tr><td>Mean age of women who died</td><td>69.5±12.4 (38-87)</td><td>63.8±13.4 (29-87)</td><td>67.4±12.2 (37-87)</td><td>1.66</td><td>0.10</td></tr><tr><td>Primigravida women</td><td>65.7±14.0 (38-82)</td><td>62.5±13.1 (25-87)</td><td>67.3±12.2 (40-87)</td><td>1.63</td><td>0.10</td></tr><tr><td>Parous women</td><td>73.6±8.0 (58-87)</td><td>67.2±13.2 (29-87)</td><td>67.4±12.1 (37-84)</td><td>1.39</td><td>0.17</td></tr></table> Table II. Number of women dying from ischemic heart disease (IHD) and other causes 1931-90, classified by severity of disease during the index pregnancy <table><tr><th></th><th>Eclampsia (n=37)</th><th>Pre-eclampsia (n=166)</th><th>Hypertension (n=122)</th><th>X²₂</th><th>p</th></tr><tr><td>IDH deaths</td><td>11</td><td>39</td><td>17</td><td>6.05</td><td><0.05</td></tr><tr><td>Other causes*</td><td>8</td><td>48</td><td>34</td><td>0.81</td><td><0.67</td></tr></table>		Mean age±standard deviation			t	p	Eclampsia	Preeclampsia	Hypertension	Age at index pregnancy	28.9±7.7 (17-48)	28.8±5.7 (16-50)	28.9±6.5 (17-45)	0.15	0.89	Mean age of women who died	69.5±12.4 (38-87)	63.8±13.4 (29-87)	67.4±12.2 (37-87)	1.66	0.10	Primigravida women	65.7±14.0 (38-82)	62.5±13.1 (25-87)	67.3±12.2 (40-87)	1.63	0.10	Parous women	73.6±8.0 (58-87)	67.2±13.2 (29-87)	67.4±12.1 (37-84)	1.39	0.17		Eclampsia (n=37)	Pre-eclampsia (n=166)	Hypertension (n=122)	X ² ₂	p	IDH deaths	11	39	17	6.05	<0.05	Other causes*	8	48	34	0.81	<0.67	weeks gestation. Preeclampsia was defined as hypertension and proteinuria ≥0.3 gr/L and eclampsia as seizure in hypertensive pregnancy. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: The expected total mortality and IHD mortality in the study group was compared to corresponding population data from the Statistical Bureau, public health an census reports in Iceland for the years 1956-90. Selective loss to follow up: Of 374 women, 67 were loss to follow-up: 2 couldn't be traced, in 6 cases death certificates could not be obtained, 31 had died before 1956. Information on the health of those alive was obtained in all but 30 cases (refused participation = 22, not traceable=2, moved abroad but registered alive = 6. Identification confounders and correction in analysis: No Funding: This study was supported by the Icelandic Heart Association Research Fund an the National University Hospital Research Fund.
	Mean age±standard deviation			t	p																																																					
	Eclampsia	Preeclampsia	Hypertension																																																							
Age at index pregnancy	28.9±7.7 (17-48)	28.8±5.7 (16-50)	28.9±6.5 (17-45)	0.15	0.89																																																					
Mean age of women who died	69.5±12.4 (38-87)	63.8±13.4 (29-87)	67.4±12.2 (37-87)	1.66	0.10																																																					
Primigravida women	65.7±14.0 (38-82)	62.5±13.1 (25-87)	67.3±12.2 (40-87)	1.63	0.10																																																					
Parous women	73.6±8.0 (58-87)	67.2±13.2 (29-87)	67.4±12.1 (37-84)	1.39	0.17																																																					
	Eclampsia (n=37)	Pre-eclampsia (n=166)	Hypertension (n=122)	X ² ₂	p																																																					
IDH deaths	11	39	17	6.05	<0.05																																																					
Other causes*	8	48	34	0.81	<0.67																																																					
Kharazmi 2007	Design Cohort study N = 3470 Country Finland	Aim of the study: to identify associations between pregnancy-related factors and Isolated systolic hypertension (ISH). Inclusion criteria - women participating in the Health 2000 Survey carried out in 2000-2001. - blood pressure data available	Determinant ISH N = 527	Controls No ISH N = 2438	Primary outcomes: HT Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes, however no definition of toxemia. Selection bias: Possible, recall bias. Method of assessing the outcome appropriately: Pregnancy-related factors were assessed by questionnaire and the definition used for ISH was systolic blood pressure ≥140 mmHg and diastolic blood pressure >90 mmHg.																																																			

		Exclusion criteria				Table I. Distribution of isolated systolic hypertension (ISH), age at first/last delivery by age group, height, weight, body mass index (BMI), education, marital status, oral contraceptive pills (OCP) ever use, hormone replacement therapy (HRT) ever use and toxemia. <table><tr><th rowspan="3"></th><th colspan="2">ISH</th><th colspan="2">Age at first delivery</th><th colspan="2">Age at last delivery</th><th rowspan="3">Total</th></tr><tr><th>No</th><th>Yes</th><th colspan="2"></th><th colspan="2"></th></tr><tr><th>(n)</th><th>(n)</th><th>p-value</th><th>(%)</th><th>p-value</th><th>(%)</th></tr><tr><td>Age group</td><td></td><td></td><td>0.000</td><td></td><td>0.000</td><td></td><td>0.000</td></tr><tr><td>30-49</td><td>1499</td><td>67</td><td></td><td>43.6</td><td>56.4</td><td>43.6</td><td>1326</td></tr><tr><td>50-69</td><td>916</td><td>313</td><td></td><td>58.1</td><td>41.9</td><td>58.1</td><td>1124</td></tr><tr><td>70+</td><td>305</td><td>370</td><td></td><td>50.4</td><td>49.6</td><td>50.4</td><td>744</td></tr><tr><td>Height (cm)^b</td><td>162.7</td><td>158.8</td><td>0.000</td><td>161.1</td><td>162.1</td><td>162.1</td><td>3129</td></tr><tr><td>Weight (kg)^b</td><td>70.0</td><td>70.7</td><td>0.025</td><td>70.8</td><td>69.2</td><td>70.2</td><td>3136</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)^b</td><td>26.5</td><td>28.0</td><td>0.000</td><td>27.4</td><td>26.4</td><td>26.8</td><td>3122</td></tr><tr><td>Education</td><td></td><td></td><td>0.000</td><td></td><td>0.000</td><td></td><td>0.000</td></tr><tr><td>Basic level</td><td>933</td><td>476</td><td></td><td>64.9</td><td>35.1</td><td>53.5</td><td>1431</td></tr><tr><td>Middle level</td><td>798</td><td>146</td><td></td><td>51.9</td><td>48.1</td><td>54</td><td>846</td></tr><tr><td>High level</td><td>982</td><td>122</td><td></td><td>27.8</td><td>72.2</td><td>42.8</td><td>911</td></tr><tr><td>Marital status</td><td></td><td></td><td>0.000</td><td></td><td>0.000</td><td></td><td>0.000</td></tr><tr><td>Married</td><td>1541</td><td>349</td><td></td><td>48.9</td><td>51.1</td><td>50.3</td><td>1840</td></tr><tr><td>Living with partner</td><td>308</td><td>29</td><td></td><td>49.4</td><td>50.6</td><td>59.1</td><td>262</td></tr><tr><td>Divorced or living apart</td><td>322</td><td>66</td><td></td><td>55.9</td><td>44.1</td><td>57.7</td><td>397</td></tr><tr><td>Widowed</td><td>262</td><td>239</td><td></td><td>55</td><td>45</td><td>40.2</td><td>614</td></tr><tr><td>Single</td><td>281</td><td>65</td><td></td><td>35.8</td><td>64.2</td><td>56.8</td><td>81</td></tr><tr><td>OCP use ever</td><td></td><td></td><td>0.000</td><td></td><td>0.340</td><td></td><td>0.000</td></tr><tr><td>No</td><td>891</td><td>491</td><td></td><td>51.6</td><td>48.4</td><td>46.5</td><td>1322</td></tr><tr><td>Yes</td><td>1808</td><td>248</td><td></td><td>49.7</td><td>50.3</td><td>53.1</td><td>1844</td></tr><tr><td>HRT use ever</td><td></td><td></td><td>0.000</td><td></td><td>0.040</td><td></td><td>0.040</td></tr><tr><td>No</td><td>1895</td><td>469</td><td></td><td>48.2</td><td>51.8</td><td>47.5</td><td>2201</td></tr><tr><td>Yes</td><td>333</td><td>117</td><td></td><td>53.6</td><td>46.4</td><td>52.6</td><td>414</td></tr><tr><td>Toxemia in any pregnancy</td><td></td><td></td><td>0.156</td><td></td><td>0.049</td><td></td><td>0.131</td></tr><tr><td>No</td><td>2337</td><td>497</td><td></td><td>94.0</td><td>6.1</td><td>95.3</td><td>1403</td></tr><tr><td>Yes</td><td>101</td><td>30</td><td></td><td>95.5</td><td>4.5</td><td>94.0</td><td>1250</td></tr></table> *Total number for age at first/last delivery. ^bMean value in each group of ISH (yes/no) was used. Table II. Isolated systolic hypertension by reproductive history. <table><tr><th rowspan="3"></th><th colspan="4">ISH</th></tr><tr><th colspan="2">Crude</th><th colspan="2">Age-adjusted</th></tr><tr><th>OR</th><th>95% CI</th><th>OR</th><th>95% CI</th></tr><tr><td colspan="5">Pregnancy related factors</td></tr><tr><td>Parity^a</td><td>1.20</td><td>1.13</td><td>1.27</td><td>1.02</td></tr><tr><td>Gravidity^a</td><td>1.11</td><td>1.06</td><td>1.16</td><td>1.01</td></tr><tr><td>Abortion^a</td><td>0.62</td><td>0.46</td><td>0.84</td><td>0.96</td></tr><tr><td>Miscarriage^a</td><td>0.89</td><td>0.72</td><td>1.09</td><td>0.85</td></tr><tr><td>Stillbirth^a</td><td>1.59</td><td>0.97</td><td>2.57</td><td>0.77</td></tr><tr><td>Age at first delivery^a</td><td>0.96</td><td>0.95</td><td>0.98</td><td>0.96</td></tr><tr><td>Age at last delivery^a</td><td>1.03</td><td>1.01</td><td>1.05</td><td>0.98</td></tr><tr><td>Multiple pregnancy^a</td><td>1.33</td><td>0.90</td><td>1.99</td><td>1.06</td></tr><tr><td>Extra uterine pregnancy^b</td><td>0.63</td><td>0.38</td><td>1.06</td><td>0.75</td></tr><tr><td>Toxemia in any pregnancy^b</td><td>1.42</td><td>0.87</td><td>2.31</td><td>1.80</td></tr><tr><td colspan="5">Menstruation related factors</td></tr><tr><td>Having period nowadays (irregular/regular)</td><td>0.98</td><td>0.54</td><td>1.78</td><td>0.75</td></tr><tr><td>Having period nowadays (No/regular)</td><td>8.50</td><td>6.40</td><td>11.27</td><td>1.40</td></tr><tr><td>Menopause^b</td><td>8.60</td><td>6.62</td><td>11.18</td><td>1.52</td></tr><tr><td>Age at menopause^b</td><td>1.05</td><td>1.03</td><td>1.07</td><td>1.03</td></tr><tr><td>Hormone replacement therapy ever use^b</td><td>1.49</td><td>1.18</td><td>1.86</td><td>1.15</td></tr><tr><td>Oral contraceptive ever use^b</td><td>0.28</td><td>0.23</td><td>0.33</td><td>1.20</td></tr></table> ^aUsed as continuous variable. ^bUsed as binary variable (Yes/No).		ISH		Age at first delivery		Age at last delivery		Total	No	Yes					(n)	(n)	p-value	(%)	p-value	(%)	Age group			0.000		0.000		0.000	30-49	1499	67		43.6	56.4	43.6	1326	50-69	916	313		58.1	41.9	58.1	1124	70+	305	370		50.4	49.6	50.4	744	Height (cm) ^b	162.7	158.8	0.000	161.1	162.1	162.1	3129	Weight (kg) ^b	70.0	70.7	0.025	70.8	69.2	70.2	3136	BMI (kg/m ²) ^b	26.5	28.0	0.000	27.4	26.4	26.8	3122	Education			0.000		0.000		0.000	Basic level	933	476		64.9	35.1	53.5	1431	Middle level	798	146		51.9	48.1	54	846	High level	982	122		27.8	72.2	42.8	911	Marital status			0.000		0.000		0.000	Married	1541	349		48.9	51.1	50.3	1840	Living with partner	308	29		49.4	50.6	59.1	262	Divorced or living apart	322	66		55.9	44.1	57.7	397	Widowed	262	239		55	45	40.2	614	Single	281	65		35.8	64.2	56.8	81	OCP use ever			0.000		0.340		0.000	No	891	491		51.6	48.4	46.5	1322	Yes	1808	248		49.7	50.3	53.1	1844	HRT use ever			0.000		0.040		0.040	No	1895	469		48.2	51.8	47.5	2201	Yes	333	117		53.6	46.4	52.6	414	Toxemia in any pregnancy			0.156		0.049		0.131	No	2337	497		94.0	6.1	95.3	1403	Yes	101	30		95.5	4.5	94.0	1250		ISH				Crude		Age-adjusted		OR	95% CI	OR	95% CI	Pregnancy related factors					Parity ^a	1.20	1.13	1.27	1.02	Gravidity ^a	1.11	1.06	1.16	1.01	Abortion ^a	0.62	0.46	0.84	0.96	Miscarriage ^a	0.89	0.72	1.09	0.85	Stillbirth ^a	1.59	0.97	2.57	0.77	Age at first delivery ^a	0.96	0.95	0.98	0.96	Age at last delivery ^a	1.03	1.01	1.05	0.98	Multiple pregnancy ^a	1.33	0.90	1.99	1.06	Extra uterine pregnancy ^b	0.63	0.38	1.06	0.75	Toxemia in any pregnancy ^b	1.42	0.87	2.31	1.80	Menstruation related factors					Having period nowadays (irregular/regular)	0.98	0.54	1.78	0.75	Having period nowadays (No/regular)	8.50	6.40	11.27	1.40	Menopause ^b	8.60	6.62	11.18	1.52	Age at menopause ^b	1.05	1.03	1.07	1.03	Hormone replacement therapy ever use ^b	1.49	1.18	1.86	1.15	Oral contraceptive ever use ^b	0.28	0.23	0.33	1.20
	ISH		Age at first delivery		Age at last delivery			Total																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	No	Yes																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
	(n)	(n)	p-value	(%)	p-value	(%)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Age group			0.000		0.000		0.000																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
30-49	1499	67		43.6	56.4	43.6	1326																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
50-69	916	313		58.1	41.9	58.1	1124																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
70+	305	370		50.4	49.6	50.4	744																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Height (cm) ^b	162.7	158.8	0.000	161.1	162.1	162.1	3129																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Weight (kg) ^b	70.0	70.7	0.025	70.8	69.2	70.2	3136																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
BMI (kg/m ²) ^b	26.5	28.0	0.000	27.4	26.4	26.8	3122																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Education			0.000		0.000		0.000																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Basic level	933	476		64.9	35.1	53.5	1431																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Middle level	798	146		51.9	48.1	54	846																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
High level	982	122		27.8	72.2	42.8	911																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Marital status			0.000		0.000		0.000																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Married	1541	349		48.9	51.1	50.3	1840																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Living with partner	308	29		49.4	50.6	59.1	262																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Divorced or living apart	322	66		55.9	44.1	57.7	397																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Widowed	262	239		55	45	40.2	614																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Single	281	65		35.8	64.2	56.8	81																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
OCP use ever			0.000		0.340		0.000																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
No	891	491		51.6	48.4	46.5	1322																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Yes	1808	248		49.7	50.3	53.1	1844																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
HRT use ever			0.000		0.040		0.040																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
No	1895	469		48.2	51.8	47.5	2201																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Yes	333	117		53.6	46.4	52.6	414																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Toxemia in any pregnancy			0.156		0.049		0.131																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
No	2337	497		94.0	6.1	95.3	1403																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Yes	101	30		95.5	4.5	94.0	1250																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	ISH																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
	Crude		Age-adjusted																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
	OR	95% CI	OR	95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Pregnancy related factors																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Parity ^a	1.20	1.13	1.27	1.02																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Gravidity ^a	1.11	1.06	1.16	1.01																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Abortion ^a	0.62	0.46	0.84	0.96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Miscarriage ^a	0.89	0.72	1.09	0.85																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Stillbirth ^a	1.59	0.97	2.57	0.77																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Age at first delivery ^a	0.96	0.95	0.98	0.96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Age at last delivery ^a	1.03	1.01	1.05	0.98																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Multiple pregnancy ^a	1.33	0.90	1.99	1.06																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Extra uterine pregnancy ^b	0.63	0.38	1.06	0.75																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Toxemia in any pregnancy ^b	1.42	0.87	2.31	1.80																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Menstruation related factors																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Having period nowadays (irregular/regular)	0.98	0.54	1.78	0.75																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Having period nowadays (No/regular)	8.50	6.40	11.27	1.40																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Menopause ^b	8.60	6.62	11.18	1.52																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Age at menopause ^b	1.05	1.03	1.07	1.03																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Hormone replacement therapy ever use ^b	1.49	1.18	1.86	1.15																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Oral contraceptive ever use ^b	0.28	0.23	0.33	1.20																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Kestenbaum 2003	Design Cohort study N = 124,141 Country USA	Aim of the study: To estimate the risks for cardiovascular and thromboembolic events in women with pregnancy-related hypertension. Inclusion criteria - birth records from BERD from 1987 to 1998 - controls: A sample of control mothers without hypertension during pregnancy was randomly selected from live singleton births	Determinant PIH N = 10,687 Mild PE N = 15,508 Severe PE N = 5044	Controls Nonhypertensive pregnancy N = 92,902	Primary outcomes: CVD Secondary outcomes: Follow up: 7.8 years (intraquartile range, 4.8, 7.6, and 10.6 years	Primary outcomes: Table 1. Classification System to Define Forms of Pregnancy-Related Hypertension <table><tr><th colspan="2">Hospital Discharge Data</th><th colspan="2">Birth Certificate Data</th><th rowspan="2">No. of Patients (%)</th><th rowspan="2">Classification of HTN</th></tr><tr><th>ICD-9 Code</th><th>ICD-9 Code Description</th><th>Eclampsia</th><th>Chronic HTN</th></tr><tr><td colspan="6">Included patients</td></tr><tr><td>642.3</td><td>Gestational HTN</td><td>No</td><td>No</td><td>10,687 (24.5)</td><td>Gestational HTN</td></tr><tr><td>642.3</td><td>Gestational HTN</td><td>Yes</td><td>No</td><td>112 (0.3)</td><td>Severe preeclampsia</td></tr><tr><td>642.4</td><td>Mild preeclampsia</td><td>No</td><td>No</td><td>15,508 (35.6)</td><td>Mild preeclampsia</td></tr><tr><td>642.4</td><td>Mild preeclampsia</td><td>Yes</td><td>No</td><td>931 (2.1)</td><td>Severe preeclampsia</td></tr><tr><td>642.5</td><td>Severe preeclampsia</td><td>Any</td><td>No</td><td>3,591 (8.2)</td><td>Severe preeclampsia</td></tr><tr><td>642.6</td><td>Eclampsia</td><td>Any</td><td>No</td><td>410 (0.9)</td><td>Severe preeclampsia</td></tr><tr><td colspan="4">Total included</td><td>31,239</td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Excluded patients</td></tr><tr><td>642.3-6</td><td>Gestational HTN/preeclampsia</td><td>Any</td><td>Yes</td><td>681 (1.6)</td><td>Chronic HTN</td></tr><tr><td>642.0</td><td>Essential HTN</td><td>Any</td><td>Any</td><td>572 (1.3)</td><td>Chronic HTN</td></tr><tr><td>642.1</td><td>Renal HTN</td><td>Any</td><td>Any</td><td>41 (0.1)</td><td>Chronic HTN</td></tr><tr><td>642.2</td><td>Preexisting HTN</td><td>Any</td><td>Any</td><td>122 (0.3)</td><td>Chronic HTN</td></tr><tr><td>642.7</td><td>Preeclampsia with chronic HTN</td><td>Any</td><td>Any</td><td>1,116 (2.7)</td><td>Chronic HTN</td></tr><tr><td colspan="4">Unclassified HTN</td><td>9,830 (22.5)</td><td>Unclassified HTN</td></tr><tr><td colspan="4">Because of nonlinkage with maternal hospitalization data</td><td>3,436 (7.9)</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">Because of lack of ICD-9 code for pregnancy-related HTN</td><td>5,009 (11.5)</td><td></td></tr><tr><td>642.9</td><td>Because of ICD-9 code 642.9, unspecified HTN</td><td colspan="2"></td><td>1,385 (3.2)</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">Total excluded</td><td>12,362</td><td></td></tr></table> Abbreviation: HTN, hypertension.	Hospital Discharge Data		Birth Certificate Data		No. of Patients (%)	Classification of HTN	ICD-9 Code	ICD-9 Code Description	Eclampsia	Chronic HTN	Included patients						642.3	Gestational HTN	No	No	10,687 (24.5)	Gestational HTN	642.3	Gestational HTN	Yes	No	112 (0.3)	Severe preeclampsia	642.4	Mild preeclampsia	No	No	15,508 (35.6)	Mild preeclampsia	642.4	Mild preeclampsia	Yes	No	931 (2.1)	Severe preeclampsia	642.5	Severe preeclampsia	Any	No	3,591 (8.2)	Severe preeclampsia	642.6	Eclampsia	Any	No	410 (0.9)	Severe preeclampsia	Total included				31,239		Excluded patients						642.3-6	Gestational HTN/preeclampsia	Any	Yes	681 (1.6)	Chronic HTN	642.0	Essential HTN	Any	Any	572 (1.3)	Chronic HTN	642.1	Renal HTN	Any	Any	41 (0.1)	Chronic HTN	642.2	Preexisting HTN	Any	Any	122 (0.3)	Chronic HTN	642.7	Preeclampsia with chronic HTN	Any	Any	1,116 (2.7)	Chronic HTN	Unclassified HTN				9,830 (22.5)	Unclassified HTN	Because of nonlinkage with maternal hospitalization data				3,436 (7.9)		Because of lack of ICD-9 code for pregnancy-related HTN				5,009 (11.5)		642.9	Because of ICD-9 code 642.9, unspecified HTN			1,385 (3.2)		Total excluded				12,362																																																																																																																																																																																																																
Hospital Discharge Data		Birth Certificate Data		No. of Patients (%)	Classification of HTN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
ICD-9 Code	ICD-9 Code Description	Eclampsia	Chronic HTN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Included patients																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
642.3	Gestational HTN	No	No	10,687 (24.5)	Gestational HTN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
642.3	Gestational HTN	Yes	No	112 (0.3)	Severe preeclampsia																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
642.4	Mild preeclampsia	No	No	15,508 (35.6)	Mild preeclampsia																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
642.4	Mild preeclampsia	Yes	No	931 (2.1)	Severe preeclampsia																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
642.5	Severe preeclampsia	Any	No	3,591 (8.2)	Severe preeclampsia																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
642.6	Eclampsia	Any	No	410 (0.9)	Severe preeclampsia																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Total included				31,239																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Excluded patients																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
642.3-6	Gestational HTN/preeclampsia	Any	Yes	681 (1.6)	Chronic HTN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
642.0	Essential HTN	Any	Any	572 (1.3)	Chronic HTN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
642.1	Renal HTN	Any	Any	41 (0.1)	Chronic HTN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
642.2	Preexisting HTN	Any	Any	122 (0.3)	Chronic HTN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
642.7	Preeclampsia with chronic HTN	Any	Any	1,116 (2.7)	Chronic HTN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Unclassified HTN				9,830 (22.5)	Unclassified HTN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Because of nonlinkage with maternal hospitalization data				3,436 (7.9)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Because of lack of ICD-9 code for pregnancy-related HTN				5,009 (11.5)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
642.9	Because of ICD-9 code 642.9, unspecified HTN			1,385 (3.2)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Total excluded				12,362																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
						Selective loss to follow up: Of 3937 subjects, whose data were used for this study, 98.3% responded to the extensive primary home interviewer-administered questionnaire Identification confounders and correction in analysis: Age Funding: Not reported Clearly defined groups: Potential cases of pregnancy-related hypertension were screened on the basis of having an ICD-9-CM code for hypertension during pregnancy (ICD-9-CM codes 642.x) or a positive response on the birth certificate to the items “pregnancy induced hypertension,” “chronic hypertension,” or “eclampsia.” Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Data were obtained from all live singleton births recorded in the Washington State Birth Events Record Database (BERD),																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											

		in BERD. Approximately 4 control mothers were matched to each hypertensive mother by age, parity, and calendar year of delivery Exclusion criteria - women with preexisting cardiac or renal disease - established diabetes, or age older than 45 or younger than 15 Years - Cases in which <i>ICD-9-CM</i> hospital discharge codes did not link to the delivery, were missing, or coded for “unspecified hypertension” - preexisting hypertension				Table 2. Baseline Characteristics of the Study Population <table><thead><tr><th></th><th>Control Births (n = 92,902)</th><th>Gestational Hypertension (n = 10,687)</th><th>Mild Preeclampsia (n = 15,508)</th><th>Severe Preeclampsia (n = 5044)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age at delivery* (y)</td><td>26.2 ± 6.1</td><td>26.5 ± 6.1</td><td>26.1 ± 6.1</td><td>26.0 ± 6.4</td></tr><tr><td>Primipara*</td><td>73.2 (67,997)</td><td>69.0 (7,378)</td><td>75.3 (11,682)</td><td>75.6 (3,815)</td></tr><tr><td>Race</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> White</td><td>79.0 (71,797)</td><td>84.1 (8,804)</td><td>81.3 (12,329)</td><td>74.7 (3,682)</td></tr><tr><td> African American</td><td>3.2 (2,894)</td><td>3.6 (379)</td><td>3.7 (567)</td><td>5.7 (280)</td></tr><tr><td> Hispanic</td><td>9.1 (8,312)</td><td>5.7 (597)</td><td>7.8 (1,179)</td><td>11.9 (588)</td></tr><tr><td> Other</td><td>8.7 (7,927)</td><td>6.6 (689)</td><td>7.1 (1,082)</td><td>7.8 (382)</td></tr><tr><td>Gestational diabetes</td><td>2.2 (2,011)</td><td>4.9 (519)</td><td>11.4 (1,772)</td><td>7.8 (394)</td></tr><tr><td>Smoking</td><td>18.3 (16,473)</td><td>13.5 (1,403)</td><td>15.4 (2,177)</td><td>13.2 (621)</td></tr><tr><td>Cesarean section</td><td>18.7 (17,331)</td><td>23.2 (2,478)</td><td>26.7 (4,127)</td><td>44.7 (2,251)</td></tr><tr><td>Uninsured/Medicaid</td><td>36.1 (33,568)</td><td>32.2 (3,437)</td><td>36.0 (5,575)</td><td>40.5 (2,041)</td></tr><tr><td>Prepregnancy weight (lbs)†</td><td>141.3 ± 31.0</td><td>159.6 ± 38.8</td><td>155.2 ± 37.5</td><td>150.7 ± 37.6</td></tr><tr><td>Years of education‡</td><td>12.9 ± 2.8</td><td>13.1 ± 2.4</td><td>12.9 ± 2.6</td><td>12.6 ± 2.9</td></tr><tr><td>Family income (annual \$)</td><td>30,767 ± 10,045</td><td>31,571 ± 9,356</td><td>30,847 ± 10,018</td><td>29,994 ± 10,034</td></tr><tr><td>Month of prenatal visit 1</td><td>2.6 ± 1.5</td><td>2.5 ± 1.4</td><td>2.5 ± 1.5</td><td>2.6 ± 1.6</td></tr><tr><td>Alcohol use</td><td>3.0 (2,189)</td><td>2.5 (246)</td><td>2.5 (260)</td><td>2.4 (94)</td></tr><tr><td>Gestational age (wk)</td><td>39.3 ± 1.9</td><td>39.0 ± 1.6</td><td>38.8 ± 1.9</td><td>36.8 ± 3.4</td></tr><tr><td>Birth weight (g)</td><td>3,429 ± 543</td><td>3,376 ± 576</td><td>3,333 ± 615</td><td>2,763 ± 895</td></tr><tr><td>Five-minute Apgar score</td><td>8.9 ± 0.7</td><td>8.8 ± 0.7</td><td>8.8 ± 0.8</td><td>8.4 ± 1.2</td></tr></tbody></table> NOTE. Values expressed as mean ± SD or percent (number of patients). *Variable matched by design. †Variable added to birth record after 1991. Mean maternal age at the time of a first cardiovascular event was 36.1 years (intraquartile range, 30.7, 36.8, and 42.0 years). Among women who developed cardiovascular events, mean time between the index pregnancy and first cardiovascular event was 5.1 years (intraquartile range, 2.0, 4.7, and 7.9 years). Table 3. Risk for Cardiovascular Events After a Hypertensive Pregnancy <table><thead><tr><th></th><th>Events (n = 118)</th><th>Events/100,000 Patient-Years</th><th>Crude Hazard Ratio (95% CI)</th><th>P</th><th>Adjusted Hazard Ratio (95% CI)</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>Normotensive pregnancy</td><td>64</td><td>8.9</td><td></td><td></td><td>Reference</td><td></td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>19</td><td>25.3</td><td>2.9 (1.8-4.9)</td><td><0.001</td><td>2.8 (1.6-4.8)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Mild preeclampsia</td><td>24</td><td>18.4</td><td>2.0 (1.3-3.2)</td><td>0.003</td><td>2.2 (1.3-3.6)</td><td>0.002</td></tr><tr><td>Severe preeclampsia</td><td>11</td><td>29.4</td><td>3.3 (1.8-6.3)</td><td><0.001</td><td>3.3 (1.7-6.5)</td><td>0.001</td></tr><tr><td>Race</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Reference</td><td></td></tr><tr><td> White</td><td>83</td><td>10.8</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> African American</td><td>10</td><td>32.0</td><td>3.0 (1.6-5.8)</td><td>0.001</td><td>3.8 (2.0-7.2)</td><td><0.001</td></tr><tr><td> Hispanic</td><td>10</td><td>14.2</td><td>1.4 (0.7-2.6)</td><td>0.337</td><td>2.1 (1.0-4.3)</td><td>0.054</td></tr><tr><td> Other</td><td>12</td><td>16.3</td><td>1.5 (0.8-2.8)</td><td>0.170</td><td>1.5 (0.8-2.9)</td><td>0.184</td></tr><tr><td>Smoking</td><td>32</td><td>18.7</td><td>1.7 (1.1-2.6)</td><td>0.009</td><td>2.3 (1.5-3.6)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Gestational diabetes</td><td>8</td><td>20.5</td><td>1.7 (0.8-3.5)</td><td>0.149</td><td>1.2 (0.6-2.5)</td><td>0.661</td></tr><tr><td>Cesarean section</td><td>33</td><td>15.8</td><td>1.4 (0.9-2.1)</td><td>0.106</td><td>1.0 (0.7-1.5)</td><td>0.954</td></tr><tr><td>Uninsured</td><td>41</td><td>11.9</td><td>1.0 (0.7-1.4)</td><td>0.838</td><td>1.2 (0.7-1.8)</td><td>0.509</td></tr></tbody></table> Table 4. Risk for Thromboembolic Events After a Hypertensive Pregnancy <table><thead><tr><th></th><th>Events (n = 172)</th><th>Events/100,000 Patient-Years</th><th>Crude Hazard Ratio (95% CI)</th><th>P</th><th>Adjusted Hazard Ratio (95% CI)</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>Normotensive pregnancy</td><td>111</td><td>15.4</td><td></td><td></td><td>Reference</td><td></td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>16</td><td>21.3</td><td>1.4 (0.8-2.4)</td><td>0.208</td><td>1.5 (0.9-2.5)</td><td>0.142</td></tr><tr><td>Mild preeclampsia</td><td>30</td><td>23.0</td><td>1.5 (1.0-2.2)</td><td>0.055</td><td>1.4 (0.9-2.2)</td><td>0.099</td></tr><tr><td>Severe preeclampsia</td><td>15</td><td>40.1</td><td>2.6 (1.5-4.5)</td><td><0.001</td><td>2.3 (1.3-4.2)</td><td>0.006</td></tr><tr><td>Race</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Reference</td><td></td></tr><tr><td> White</td><td>141</td><td>18.3</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> African American</td><td>9</td><td>28.8</td><td>1.6 (0.8-3.1)</td><td>0.182</td><td>1.5 (0.7-3.0)</td><td>0.313</td></tr><tr><td> Hispanic</td><td>5</td><td>7.1</td><td>0.4 (0.2-1.0)</td><td>0.043</td><td>0.4 (0.2-1.1)</td><td>0.065</td></tr><tr><td> Other</td><td>11</td><td>14.9</td><td>0.8 (0.4-1.5)</td><td>0.529</td><td>0.8 (0.4-1.6)</td><td>0.556</td></tr><tr><td>Smoking</td><td>45</td><td>26.3</td><td>1.7 (1.2-2.3)</td><td>0.004</td><td>1.5 (1.1-2.2)</td><td>0.025</td></tr><tr><td>Gestational diabetes</td><td>11</td><td>28.2</td><td>1.6 (0.9-2.9)</td><td>0.132</td><td>1.3 (0.6-2.7)</td><td>0.481</td></tr><tr><td>Cesarean section</td><td>44</td><td>21.1</td><td>1.2 (0.9-1.7)</td><td>0.220</td><td>1.2 (0.8-1.7)</td><td>0.306</td></tr><tr><td>Uninsured</td><td>70</td><td>20.3</td><td>1.2 (0.9-1.7)</td><td>0.178</td><td>1.2 (0.8-1.9)</td><td>0.276</td></tr></tbody></table> NOTE. Subjects with pregnancy-related hypertension were matched to normotensive subjects by age, parity, and delivery year.		Control Births (n = 92,902)	Gestational Hypertension (n = 10,687)	Mild Preeclampsia (n = 15,508)	Severe Preeclampsia (n = 5044)	Age at delivery* (y)	26.2 ± 6.1	26.5 ± 6.1	26.1 ± 6.1	26.0 ± 6.4	Primipara*	73.2 (67,997)	69.0 (7,378)	75.3 (11,682)	75.6 (3,815)	Race					White	79.0 (71,797)	84.1 (8,804)	81.3 (12,329)	74.7 (3,682)	African American	3.2 (2,894)	3.6 (379)	3.7 (567)	5.7 (280)	Hispanic	9.1 (8,312)	5.7 (597)	7.8 (1,179)	11.9 (588)	Other	8.7 (7,927)	6.6 (689)	7.1 (1,082)	7.8 (382)	Gestational diabetes	2.2 (2,011)	4.9 (519)	11.4 (1,772)	7.8 (394)	Smoking	18.3 (16,473)	13.5 (1,403)	15.4 (2,177)	13.2 (621)	Cesarean section	18.7 (17,331)	23.2 (2,478)	26.7 (4,127)	44.7 (2,251)	Uninsured/Medicaid	36.1 (33,568)	32.2 (3,437)	36.0 (5,575)	40.5 (2,041)	Prepregnancy weight (lbs)†	141.3 ± 31.0	159.6 ± 38.8	155.2 ± 37.5	150.7 ± 37.6	Years of education‡	12.9 ± 2.8	13.1 ± 2.4	12.9 ± 2.6	12.6 ± 2.9	Family income (annual \$)	30,767 ± 10,045	31,571 ± 9,356	30,847 ± 10,018	29,994 ± 10,034	Month of prenatal visit 1	2.6 ± 1.5	2.5 ± 1.4	2.5 ± 1.5	2.6 ± 1.6	Alcohol use	3.0 (2,189)	2.5 (246)	2.5 (260)	2.4 (94)	Gestational age (wk)	39.3 ± 1.9	39.0 ± 1.6	38.8 ± 1.9	36.8 ± 3.4	Birth weight (g)	3,429 ± 543	3,376 ± 576	3,333 ± 615	2,763 ± 895	Five-minute Apgar score	8.9 ± 0.7	8.8 ± 0.7	8.8 ± 0.8	8.4 ± 1.2		Events (n = 118)	Events/100,000 Patient-Years	Crude Hazard Ratio (95% CI)	P	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P	Normotensive pregnancy	64	8.9			Reference		Gestational hypertension	19	25.3	2.9 (1.8-4.9)	<0.001	2.8 (1.6-4.8)	<0.001	Mild preeclampsia	24	18.4	2.0 (1.3-3.2)	0.003	2.2 (1.3-3.6)	0.002	Severe preeclampsia	11	29.4	3.3 (1.8-6.3)	<0.001	3.3 (1.7-6.5)	0.001	Race					Reference		White	83	10.8					African American	10	32.0	3.0 (1.6-5.8)	0.001	3.8 (2.0-7.2)	<0.001	Hispanic	10	14.2	1.4 (0.7-2.6)	0.337	2.1 (1.0-4.3)	0.054	Other	12	16.3	1.5 (0.8-2.8)	0.170	1.5 (0.8-2.9)	0.184	Smoking	32	18.7	1.7 (1.1-2.6)	0.009	2.3 (1.5-3.6)	<0.001	Gestational diabetes	8	20.5	1.7 (0.8-3.5)	0.149	1.2 (0.6-2.5)	0.661	Cesarean section	33	15.8	1.4 (0.9-2.1)	0.106	1.0 (0.7-1.5)	0.954	Uninsured	41	11.9	1.0 (0.7-1.4)	0.838	1.2 (0.7-1.8)	0.509		Events (n = 172)	Events/100,000 Patient-Years	Crude Hazard Ratio (95% CI)	P	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P	Normotensive pregnancy	111	15.4			Reference		Gestational hypertension	16	21.3	1.4 (0.8-2.4)	0.208	1.5 (0.9-2.5)	0.142	Mild preeclampsia	30	23.0	1.5 (1.0-2.2)	0.055	1.4 (0.9-2.2)	0.099	Severe preeclampsia	15	40.1	2.6 (1.5-4.5)	<0.001	2.3 (1.3-4.2)	0.006	Race					Reference		White	141	18.3					African American	9	28.8	1.6 (0.8-3.1)	0.182	1.5 (0.7-3.0)	0.313	Hispanic	5	7.1	0.4 (0.2-1.0)	0.043	0.4 (0.2-1.1)	0.065	Other	11	14.9	0.8 (0.4-1.5)	0.529	0.8 (0.4-1.6)	0.556	Smoking	45	26.3	1.7 (1.2-2.3)	0.004	1.5 (1.1-2.2)	0.025	Gestational diabetes	11	28.2	1.6 (0.9-2.9)	0.132	1.3 (0.6-2.7)	0.481	Cesarean section	44	21.1	1.2 (0.9-1.7)	0.220	1.2 (0.8-1.7)	0.306	Uninsured	70	20.3	1.2 (0.9-1.7)	0.178	1.2 (0.8-1.9)	0.276
	Control Births (n = 92,902)	Gestational Hypertension (n = 10,687)	Mild Preeclampsia (n = 15,508)	Severe Preeclampsia (n = 5044)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Age at delivery* (y)	26.2 ± 6.1	26.5 ± 6.1	26.1 ± 6.1	26.0 ± 6.4																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Primipara*	73.2 (67,997)	69.0 (7,378)	75.3 (11,682)	75.6 (3,815)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Race																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
White	79.0 (71,797)	84.1 (8,804)	81.3 (12,329)	74.7 (3,682)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
African American	3.2 (2,894)	3.6 (379)	3.7 (567)	5.7 (280)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Hispanic	9.1 (8,312)	5.7 (597)	7.8 (1,179)	11.9 (588)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Other	8.7 (7,927)	6.6 (689)	7.1 (1,082)	7.8 (382)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Gestational diabetes	2.2 (2,011)	4.9 (519)	11.4 (1,772)	7.8 (394)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Smoking	18.3 (16,473)	13.5 (1,403)	15.4 (2,177)	13.2 (621)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Cesarean section	18.7 (17,331)	23.2 (2,478)	26.7 (4,127)	44.7 (2,251)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Uninsured/Medicaid	36.1 (33,568)	32.2 (3,437)	36.0 (5,575)	40.5 (2,041)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Prepregnancy weight (lbs)†	141.3 ± 31.0	159.6 ± 38.8	155.2 ± 37.5	150.7 ± 37.6																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Years of education‡	12.9 ± 2.8	13.1 ± 2.4	12.9 ± 2.6	12.6 ± 2.9																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Family income (annual \$)	30,767 ± 10,045	31,571 ± 9,356	30,847 ± 10,018	29,994 ± 10,034																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Month of prenatal visit 1	2.6 ± 1.5	2.5 ± 1.4	2.5 ± 1.5	2.6 ± 1.6																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Alcohol use	3.0 (2,189)	2.5 (246)	2.5 (260)	2.4 (94)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Gestational age (wk)	39.3 ± 1.9	39.0 ± 1.6	38.8 ± 1.9	36.8 ± 3.4																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Birth weight (g)	3,429 ± 543	3,376 ± 576	3,333 ± 615	2,763 ± 895																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Five-minute Apgar score	8.9 ± 0.7	8.8 ± 0.7	8.8 ± 0.8	8.4 ± 1.2																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	Events (n = 118)	Events/100,000 Patient-Years	Crude Hazard Ratio (95% CI)	P	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Normotensive pregnancy	64	8.9			Reference																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Gestational hypertension	19	25.3	2.9 (1.8-4.9)	<0.001	2.8 (1.6-4.8)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Mild preeclampsia	24	18.4	2.0 (1.3-3.2)	0.003	2.2 (1.3-3.6)	0.002																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Severe preeclampsia	11	29.4	3.3 (1.8-6.3)	<0.001	3.3 (1.7-6.5)	0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Race					Reference																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
White	83	10.8																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
African American	10	32.0	3.0 (1.6-5.8)	0.001	3.8 (2.0-7.2)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Hispanic	10	14.2	1.4 (0.7-2.6)	0.337	2.1 (1.0-4.3)	0.054																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Other	12	16.3	1.5 (0.8-2.8)	0.170	1.5 (0.8-2.9)	0.184																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Smoking	32	18.7	1.7 (1.1-2.6)	0.009	2.3 (1.5-3.6)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Gestational diabetes	8	20.5	1.7 (0.8-3.5)	0.149	1.2 (0.6-2.5)	0.661																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Cesarean section	33	15.8	1.4 (0.9-2.1)	0.106	1.0 (0.7-1.5)	0.954																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Uninsured	41	11.9	1.0 (0.7-1.4)	0.838	1.2 (0.7-1.8)	0.509																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	Events (n = 172)	Events/100,000 Patient-Years	Crude Hazard Ratio (95% CI)	P	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Normotensive pregnancy	111	15.4			Reference																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Gestational hypertension	16	21.3	1.4 (0.8-2.4)	0.208	1.5 (0.9-2.5)	0.142																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Mild preeclampsia	30	23.0	1.5 (1.0-2.2)	0.055	1.4 (0.9-2.2)	0.099																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Severe preeclampsia	15	40.1	2.6 (1.5-4.5)	<0.001	2.3 (1.3-4.2)	0.006																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Race					Reference																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
White	141	18.3																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
African American	9	28.8	1.6 (0.8-3.1)	0.182	1.5 (0.7-3.0)	0.313																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Hispanic	5	7.1	0.4 (0.2-1.0)	0.043	0.4 (0.2-1.1)	0.065																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Other	11	14.9	0.8 (0.4-1.5)	0.529	0.8 (0.4-1.6)	0.556																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Smoking	45	26.3	1.7 (1.2-2.3)	0.004	1.5 (1.1-2.2)	0.025																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Gestational diabetes	11	28.2	1.6 (0.9-2.9)	0.132	1.3 (0.6-2.7)	0.481																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Cesarean section	44	21.1	1.2 (0.9-1.7)	0.220	1.2 (0.8-1.7)	0.306																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Uninsured	70	20.3	1.2 (0.9-1.7)	0.178	1.2 (0.8-1.9)	0.276																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Lazdam 2012	Design Case-control study N = 140	Aim of the study: whether those who develop early onset disease have unique adverse blood pressure characteristics.	Determinant Early onset PE N = 45	Controls Uncomplicated pregnancy N = 50	Primary outcomes: Hypertension Secondary outcomes:	Primary outcomes: At 6 weeks postpartum, SBP and DBP were higher in the early onset preeclampsia group with DBPs unchanged to those at hospital discharge and significantly higher than those with late-onset preeclampsia (86.25 ± 13.46 versus 75.00 ± 5.00 mm Hg, p=0.04). In the late-onset group, by 6 weeks, both SBP and DBP had returned to levels seen at hospital discharge in those with a normotensive	which links birth hospitalization records with state birth certificate data. Maternal birth hospitalizations were linked to subsequent hospitalizations recorded in the Comprehensive Hospital Abstract Reporting System (CHARS) database. Cardiovascular events are defined as hospitalizations for acute myocardial infarction (<i>ICD-9-CM</i> code 410.x), acute stroke (<i>ICD-9-CM</i> codes 430.x, 431.x, 434.x, 436.x), or coronary artery revascularization procedure, including coronary artery bypass grafting (<i>ICD-9</i> procedure codes 36.x).20-22 Because of their low sensitivity and specificity for predicting stroke, <i>ICD-9-CM</i> codes 432, 433, and 435 were not used. Thromboembolic events are defined as hospitalizations for deep venous thrombosis (<i>ICD-9-CM</i> code 451.1 or 453.x) or pulmonary embolism (<i>ICD-9-CM</i> code 415.1). For mothers with multiple outcomes, the first outcome was retained for analysis Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Age, parity, race/ethnicity, gestational diabetes, smoking, cesarean section and type of insurance used for the index pregnancy Funding: Not reported Clearly defined groups: Yes, preeclampsia according to ISSHP criteria. Controls women were not contacted if there was evidence of raised BP or proteinuria (>1+) during any pregnancy or delivery of a small-for-gestational-age infant during the index pregnancy																																																																																																																																																																																																																																																																																																							

	Country UK	Inclusion criteria - all women discharged from the Oxford Maternity Unit between 1998 and 2003, with an ICD, 10th Revision, preeclampsia coding. - ISSHP criteria for preeclampsia - Controls: for every participant, potential controls were identified, with equivalent age and parity giving birth at the Oxford Maternity Unit in same year. Exclusion criteria - women with hypertension, diabetes mellitus, renal impairment, polycystic ovary syndrome, or inflammatory disease at pregnancy	Late onset PE N = 45		Follow up: 9.75 years (6–13 years)	pregnancy (SBP 119.00 ± 10.25 versus 119.25 ± 13.27 mm Hg, P=0.97; DBP 75.00 ± 5.50 versus 74.70 ± 7.74 mm Hg, P=0.93). Six to 13 years postpartum women from both preeclampsia groups had higher SBP and DBP (Table S2). These differences remained significant after excluding women with diagnosed hypertension (P ≤0.05). Table Subject Characteristics at Index Pregnancy and Follow-up 6 to 13 Years Postpartum <table><tr><th rowspan="2">Parameters</th><th colspan="6">P Value</th></tr><tr><th>Early PE (n=45)</th><th>Late PE (n=45)</th><th>Controls (n=50)</th><th>All PE vs Controls</th><th>Early PE vs Controls</th><th>Late PE vs Controls</th></tr><tr><td colspan="7">Characteristics during index pregnancy</td></tr><tr><td>Maternal age at delivery, y</td><td>30.33 (5.34)</td><td>30.69 (4.60)</td><td>30.12 (3.59)</td><td>0.60</td><td>0.82</td><td>0.51</td></tr><tr><td>Gestational age at diagnosis, wks</td><td>29.67 (3.44)</td><td>37.07 (1.78)†</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>Primiparas, n (%)</td><td>36 (80)</td><td>37 (82)</td><td>40 (80)</td><td>0.52</td><td>1.00</td><td>0.78</td></tr><tr><td colspan="7">Characteristics at study enrolment</td></tr><tr><td>Age at study follow-up, y</td><td>39.78 (5.30)</td><td>40.04 (5.08)</td><td>40.51 (3.16)</td><td>0.40</td><td>0.42</td><td>0.60</td></tr><tr><td>Height, m</td><td>1.63 (0.05)</td><td>1.63 (0.05)</td><td>1.65 (0.06)</td><td>0.005</td><td>0.02</td><td>0.02</td></tr><tr><td>Weight, kg</td><td>74.22 (17.78)</td><td>71.77 (16.04)</td><td>69.39 (14.40)</td><td>0.21</td><td>0.15</td><td>0.45</td></tr><tr><td>LDL cholesterol, mmol/L</td><td>2.89 (0.80)</td><td>2.96 (0.96)</td><td>2.61 (0.75)</td><td>0.04</td><td>0.09</td><td>0.06</td></tr><tr><td>Total+HDL cholesterol ratio</td><td>3.53 (0.86)</td><td>3.30 (0.84)</td><td>2.95 (0.74)</td><td>0.002</td><td>0.001</td><td>0.04</td></tr><tr><td>Triglycerides, mmol/L</td><td>1.19 (0.80)</td><td>1.02 (0.41)</td><td>0.90 (0.46)</td><td>0.05</td><td>0.04</td><td>0.17</td></tr><tr><td>Insulin, mU/L</td><td>9.34 (5.08)</td><td>9.03 (5.67)</td><td>6.90 (3.52)</td><td>0.003</td><td>0.009</td><td>0.04</td></tr><tr><td>Glucose, mmol/L</td><td>5.06 (0.77)</td><td>4.97 (0.43)</td><td>4.92 (0.36)</td><td>0.51</td><td>0.53</td><td>0.58</td></tr><tr><td>HOMA-IR</td><td>2.08 (1.14)</td><td>2.01 (1.29)</td><td>1.52 (0.85)</td><td>0.01</td><td>0.01</td><td>0.04</td></tr><tr><td>Current smoker, n (%)</td><td>5 (12.5)</td><td>1 (2.3)</td><td>2 (4.2)</td><td>0.16</td><td>0.20</td><td>0.84</td></tr><tr><td>Current hypertension, n (%)</td><td>6 (13.3)</td><td>2 (4.4)</td><td>0</td><td>0.03</td><td>0.01</td><td>0.14</td></tr><tr><td>Current diabetes mellitus, n (%)</td><td>1 (2.2)</td><td>1 (2.2)</td><td>0</td><td>0.29</td><td>0.29</td><td>0.29</td></tr></table> PE indicates preeclampsia; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance factor. Data are presented as mean (SD). Two-tailed unpaired Student's t test or χ^2 P values are reported. †Significant difference between women with early and late onset preeclampsia with P<0.05. A B Figure 1. Trajectory of perinatal and postnatal blood pressure in mothers. A. Women with early onset preeclampsia (PE) had significantly higher systolic blood pressure (SBP) during pregnancy (†) and 6 to 13 years postpartum. Women with late-onset preeclampsia had a slower increase in SBP during pregnancy but similar peak blood pressure compared with those with early onset disease. By 6 weeks postnatally, SBP returned to levels seen after normotensive pregnancy at hospital discharge (grey asterisks). B. Women with early onset preeclampsia had significantly higher diastolic blood pressure (DBP) (†) throughout pregnancy and at 6 weeks postpartum compared with those with late-onset disease. Women with late-onset preeclampsia had comparable DBP with controls at booking but higher levels 6 to 13 years later (grey asterisks). Error bars represent mean±SEM; †significant difference between early and late-onset groups.	Parameters	P Value						Early PE (n=45)	Late PE (n=45)	Controls (n=50)	All PE vs Controls	Early PE vs Controls	Late PE vs Controls	Characteristics during index pregnancy							Maternal age at delivery, y	30.33 (5.34)	30.69 (4.60)	30.12 (3.59)	0.60	0.82	0.51	Gestational age at diagnosis, wks	29.67 (3.44)	37.07 (1.78)†	—	—	—	—	Primiparas, n (%)	36 (80)	37 (82)	40 (80)	0.52	1.00	0.78	Characteristics at study enrolment							Age at study follow-up, y	39.78 (5.30)	40.04 (5.08)	40.51 (3.16)	0.40	0.42	0.60	Height, m	1.63 (0.05)	1.63 (0.05)	1.65 (0.06)	0.005	0.02	0.02	Weight, kg	74.22 (17.78)	71.77 (16.04)	69.39 (14.40)	0.21	0.15	0.45	LDL cholesterol, mmol/L	2.89 (0.80)	2.96 (0.96)	2.61 (0.75)	0.04	0.09	0.06	Total+HDL cholesterol ratio	3.53 (0.86)	3.30 (0.84)	2.95 (0.74)	0.002	0.001	0.04	Triglycerides, mmol/L	1.19 (0.80)	1.02 (0.41)	0.90 (0.46)	0.05	0.04	0.17	Insulin, mU/L	9.34 (5.08)	9.03 (5.67)	6.90 (3.52)	0.003	0.009	0.04	Glucose, mmol/L	5.06 (0.77)	4.97 (0.43)	4.92 (0.36)	0.51	0.53	0.58	HOMA-IR	2.08 (1.14)	2.01 (1.29)	1.52 (0.85)	0.01	0.01	0.04	Current smoker, n (%)	5 (12.5)	1 (2.3)	2 (4.2)	0.16	0.20	0.84	Current hypertension, n (%)	6 (13.3)	2 (4.4)	0	0.03	0.01	0.14	Current diabetes mellitus, n (%)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0.29	0.29	0.29	(birthweight <10th centile). Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Mothers attended a research clinic in the morning after a 12-hour fast and were assessed by investigators blinded to maternity data Selective loss to follow up: Of 309 invited women, 90 agreed to participate Identification confounders and correction in analysis: No Funding: This study was funded by grants from the National Institute for Health Research Oxford Biomedical Research Centre and Oxford British Heart Foundation Centre of Research Excellence. Dr Lazdam was supported by the Oxford Health Services Research Committee, Dr Leeson by the British Heart Foundation, and A. Shore by the Peninsula National Institute for Health Research Clinical Research Facility.
Parameters	P Value																																																																																																																																										
	Early PE (n=45)	Late PE (n=45)	Controls (n=50)	All PE vs Controls	Early PE vs Controls	Late PE vs Controls																																																																																																																																					
Characteristics during index pregnancy																																																																																																																																											
Maternal age at delivery, y	30.33 (5.34)	30.69 (4.60)	30.12 (3.59)	0.60	0.82	0.51																																																																																																																																					
Gestational age at diagnosis, wks	29.67 (3.44)	37.07 (1.78)†	—	—	—	—																																																																																																																																					
Primiparas, n (%)	36 (80)	37 (82)	40 (80)	0.52	1.00	0.78																																																																																																																																					
Characteristics at study enrolment																																																																																																																																											
Age at study follow-up, y	39.78 (5.30)	40.04 (5.08)	40.51 (3.16)	0.40	0.42	0.60																																																																																																																																					
Height, m	1.63 (0.05)	1.63 (0.05)	1.65 (0.06)	0.005	0.02	0.02																																																																																																																																					
Weight, kg	74.22 (17.78)	71.77 (16.04)	69.39 (14.40)	0.21	0.15	0.45																																																																																																																																					
LDL cholesterol, mmol/L	2.89 (0.80)	2.96 (0.96)	2.61 (0.75)	0.04	0.09	0.06																																																																																																																																					
Total+HDL cholesterol ratio	3.53 (0.86)	3.30 (0.84)	2.95 (0.74)	0.002	0.001	0.04																																																																																																																																					
Triglycerides, mmol/L	1.19 (0.80)	1.02 (0.41)	0.90 (0.46)	0.05	0.04	0.17																																																																																																																																					
Insulin, mU/L	9.34 (5.08)	9.03 (5.67)	6.90 (3.52)	0.003	0.009	0.04																																																																																																																																					
Glucose, mmol/L	5.06 (0.77)	4.97 (0.43)	4.92 (0.36)	0.51	0.53	0.58																																																																																																																																					
HOMA-IR	2.08 (1.14)	2.01 (1.29)	1.52 (0.85)	0.01	0.01	0.04																																																																																																																																					
Current smoker, n (%)	5 (12.5)	1 (2.3)	2 (4.2)	0.16	0.20	0.84																																																																																																																																					
Current hypertension, n (%)	6 (13.3)	2 (4.4)	0	0.03	0.01	0.14																																																																																																																																					
Current diabetes mellitus, n (%)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0.29	0.29	0.29																																																																																																																																					
Libby 2006	Design Cohort study N = 7178 Country UK	Aim of the study: whether there is a relationship between pre-eclampsia and the development of type 2 diabetes in mothers and their babies and how this is affected by infant	Determinant PE N = 810	Controls No PE N = 6377	Primary outcomes: DM II Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Pre-eclampsia was defined as a rise in diastolic blood pressure after the 26th week of pregnancy to ≥90 mmHg on two or more occasions separated by at least 1 day, together with confirmed albuminuria. The outcome of type 2 diabetes was defined according to WHO criteria and was																																																																																																																																				

		birthweight. Inclusion criteria - Mothers with at least one pregnancy recorded on Walker database 1952–1958 - Mothers resident in Tayside 2003 or died in Tayside 1993–2003 Exclusion criteria - Diabetic status not known - type 1 diabetes			46 year	<table><caption>Table 1 Characteristics of mothers with and without pre-eclampsia</caption><thead><tr><th></th><th>Mothers with pre-eclampsia (n=810)</th><th>Mothers without pre-eclampsia (n=6,377)</th><th>Odds ratio (95% CI) or p value for Wilcoxon test</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="4">Birth order of index pregnancy</td></tr><tr><td>1st n (%)</td><td>503 (62.1)</td><td>2,972 (46.6)</td><td>1.88 (1.62-2.19)</td></tr><tr><td>2nd n (%)</td><td>156 (19.3)</td><td>1,571 (24.6)</td><td>0.73 (0.61-0.88)</td></tr><tr><td>3rd n (%)</td><td>60 (7.4)</td><td>877 (13.7)</td><td>0.50 (0.38-0.66)</td></tr><tr><td>4th+ n (%)</td><td>91 (11.2)</td><td>958 (15.0)</td><td>0.72 (0.57-0.89)</td></tr><tr><td>Mother's age at index pregnancy (median years, IQR)</td><td>25 (22-30)</td><td>26 (22-30)</td><td>p=0.7</td></tr><tr><td>Male baby (n [%])</td><td>436 (53.8)</td><td>3,434 (53.8)</td><td>0.99 (0.86-1.56)</td></tr><tr><td>Birthweight of baby (median kg, IQR)</td><td>3.29 (2.89-3.60)</td><td>3.32 (3.01-3.63)</td><td>p=0.0007</td></tr><tr><td>Gestation (median weeks, IQR)</td><td>40 (38-41)</td><td>40 (39-41)</td><td>p<0.0001</td></tr><tr><td>Baby small for gestational age (n [%])</td><td>109 (13.5)</td><td>564 (8.8)</td><td>1.61 (1.29-2.00)</td></tr><tr><td colspan="4">Carstairs score</td></tr><tr><td>1 (n [%])</td><td>54 (6.7)</td><td>389 (6.1)</td><td>1.09 (0.82-1.48)</td></tr><tr><td>2 (n [%])</td><td>82 (10.1)</td><td>534 (8.4)</td><td>1.23 (0.96-1.57)</td></tr><tr><td>3 (n [%])</td><td>117 (14.4)</td><td>898 (14.1)</td><td>1.03 (0.84-1.27)</td></tr><tr><td>4 (n [%])</td><td>167 (20.6)</td><td>1,151 (18.1)</td><td>1.17 (0.98-1.41)</td></tr><tr><td>5 (n [%])</td><td>43 (5.3)</td><td>359 (5.6)</td><td>0.94 (0.68-1.30)</td></tr><tr><td>6 (n [%])</td><td>291 (35.9)</td><td>2,538 (39.8)</td><td>0.85 (0.73-0.99)</td></tr><tr><td>Mother's age at study or death (median years, IQR)</td><td>71 (67-75)</td><td>71 (67-76)</td><td>p=0.4</td></tr></tbody></table> <table><caption>Table 2 Characteristics of mothers with and without type 2 diabetes and logistic regression for the development of type 2 diabetes in mothers</caption><thead><tr><th></th><th>Type 2 diabetes (n=745) (n [%])</th><th>Not type 2 diabetes (n=6,442) (n [%])</th><th>Comparison</th><th>Univariate OR (95% CI)</th><th>p value</th><th>Multivariate OR (95% CI)</th><th>p value</th></tr></thead><tbody><tr><td>Pre-eclampsia</td><td>107 (14.4)</td><td>703 (10.9)</td><td>Yes vs No</td><td>1.37 (1.10-1.71)</td><td>0.005</td><td>1.40 (1.12-1.75)</td><td>0.003</td></tr><tr><td colspan="8">Offspring birthweight, quintiles</td></tr><tr><td>Q1 (lowest)^a</td><td>124 (16.7)</td><td>1,252 (19.6)</td><td>Reference</td><td>1.00</td><td></td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>Q2</td><td>137 (18.5)</td><td>1,331 (20.8)</td><td>Q2 vs Q1</td><td>1.05 (0.82-1.35)</td><td>NS</td><td>1.06 (0.82-1.36)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Q3</td><td>159 (21.4)</td><td>1,258 (19.7)</td><td>Q3 vs Q1</td><td>1.29 (1.01-1.65)</td><td>0.04</td><td>1.28 (0.99-1.64)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Q4</td><td>173 (23.2)</td><td>1,290 (20.2)</td><td>Q4 vs Q1</td><td>1.37 (1.08-1.74)</td><td>0.01</td><td>1.35 (1.06-1.72)</td><td>0.02</td></tr><tr><td>Q5</td><td>149 (20.1)</td><td>1,267 (19.8)</td><td>Q5 vs Q1</td><td>1.20 (0.94-1.54)</td><td>NS</td><td>1.18 (0.92-1.51)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Mother's age at study or at death (median years, IQR)</td><td>72 (68-76)</td><td>71 (67-76)</td><td>(1 year)</td><td>1.03 (1.02-1.04)</td><td><0.0001</td><td>1.03 (1.02-1.04)</td><td><0.0001</td></tr><tr><td colspan="8">Carstairs score</td></tr><tr><td>1 (least deprived)</td><td>34 (4.9)</td><td>409 (6.9)</td><td>Reference</td><td>1.00</td><td></td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>2</td><td>67 (9.8)</td><td>549 (9.2)</td><td>2 vs 1</td><td>1.13 (0.82-1.57)</td><td>NS</td><td>1.13 (0.82-1.57)</td><td>NS</td></tr><tr><td>3</td><td>96 (14.1)</td><td>919 (15.5)</td><td>3 vs 1</td><td>0.97 (0.72-1.30)</td><td>NS</td><td>0.99 (0.74-1.33)</td><td>NS</td></tr><tr><td>4</td><td>127 (18.6)</td><td>1,191 (20.0)</td><td>4 vs 1</td><td>0.99 (0.75-1.31)</td><td>NS</td><td>1.02 (0.77-1.35)</td><td>NS</td></tr><tr><td>5</td><td>46 (6.7)</td><td>356 (5.9)</td><td>5 vs 1</td><td>1.20 (0.83-1.74)</td><td>NS</td><td>1.22 (0.84-1.77)</td><td>NS</td></tr><tr><td>6</td><td>312 (45.7)</td><td>2,519 (42.4)</td><td>6 vs 1</td><td>1.15 (0.90-1.46)</td><td>NS</td><td>1.23 (0.96-1.56)</td><td>NS</td></tr></tbody></table> ^aQuintiles of offspring birthweight adjusted for sex, gestation and birth order		Mothers with pre-eclampsia (n=810)	Mothers without pre-eclampsia (n=6,377)	Odds ratio (95% CI) or p value for Wilcoxon test	Birth order of index pregnancy				1st n (%)	503 (62.1)	2,972 (46.6)	1.88 (1.62-2.19)	2nd n (%)	156 (19.3)	1,571 (24.6)	0.73 (0.61-0.88)	3rd n (%)	60 (7.4)	877 (13.7)	0.50 (0.38-0.66)	4th+ n (%)	91 (11.2)	958 (15.0)	0.72 (0.57-0.89)	Mother's age at index pregnancy (median years, IQR)	25 (22-30)	26 (22-30)	p=0.7	Male baby (n [%])	436 (53.8)	3,434 (53.8)	0.99 (0.86-1.56)	Birthweight of baby (median kg, IQR)	3.29 (2.89-3.60)	3.32 (3.01-3.63)	p=0.0007	Gestation (median weeks, IQR)	40 (38-41)	40 (39-41)	p<0.0001	Baby small for gestational age (n [%])	109 (13.5)	564 (8.8)	1.61 (1.29-2.00)	Carstairs score				1 (n [%])	54 (6.7)	389 (6.1)	1.09 (0.82-1.48)	2 (n [%])	82 (10.1)	534 (8.4)	1.23 (0.96-1.57)	3 (n [%])	117 (14.4)	898 (14.1)	1.03 (0.84-1.27)	4 (n [%])	167 (20.6)	1,151 (18.1)	1.17 (0.98-1.41)	5 (n [%])	43 (5.3)	359 (5.6)	0.94 (0.68-1.30)	6 (n [%])	291 (35.9)	2,538 (39.8)	0.85 (0.73-0.99)	Mother's age at study or death (median years, IQR)	71 (67-75)	71 (67-76)	p=0.4		Type 2 diabetes (n=745) (n [%])	Not type 2 diabetes (n=6,442) (n [%])	Comparison	Univariate OR (95% CI)	p value	Multivariate OR (95% CI)	p value	Pre-eclampsia	107 (14.4)	703 (10.9)	Yes vs No	1.37 (1.10-1.71)	0.005	1.40 (1.12-1.75)	0.003	Offspring birthweight, quintiles								Q1 (lowest) ^a	124 (16.7)	1,252 (19.6)	Reference	1.00		1.00		Q2	137 (18.5)	1,331 (20.8)	Q2 vs Q1	1.05 (0.82-1.35)	NS	1.06 (0.82-1.36)	NS	Q3	159 (21.4)	1,258 (19.7)	Q3 vs Q1	1.29 (1.01-1.65)	0.04	1.28 (0.99-1.64)	NS	Q4	173 (23.2)	1,290 (20.2)	Q4 vs Q1	1.37 (1.08-1.74)	0.01	1.35 (1.06-1.72)	0.02	Q5	149 (20.1)	1,267 (19.8)	Q5 vs Q1	1.20 (0.94-1.54)	NS	1.18 (0.92-1.51)	NS	Mother's age at study or at death (median years, IQR)	72 (68-76)	71 (67-76)	(1 year)	1.03 (1.02-1.04)	<0.0001	1.03 (1.02-1.04)	<0.0001	Carstairs score								1 (least deprived)	34 (4.9)	409 (6.9)	Reference	1.00		1.00		2	67 (9.8)	549 (9.2)	2 vs 1	1.13 (0.82-1.57)	NS	1.13 (0.82-1.57)	NS	3	96 (14.1)	919 (15.5)	3 vs 1	0.97 (0.72-1.30)	NS	0.99 (0.74-1.33)	NS	4	127 (18.6)	1,191 (20.0)	4 vs 1	0.99 (0.75-1.31)	NS	1.02 (0.77-1.35)	NS	5	46 (6.7)	356 (5.9)	5 vs 1	1.20 (0.83-1.74)	NS	1.22 (0.84-1.77)	NS	6	312 (45.7)	2,519 (42.4)	6 vs 1	1.15 (0.90-1.46)	NS	1.23 (0.96-1.56)	NS	confirmed by manual validation of case records of all diabetic patients in Tayside. Selection bias: No Method of assessing the outcome appropriately: data from the Walker database were linked to data from the Diabetes Audit and Research Tayside (DARTS) and Medicines Monitoring Unit (MEMO) collaboration, which includes a series of databases of health outcomes that are record-linked by the CHNo. Mothers who died between 1980 and 1993 were identified as diabetic if they had had more than one prescription for insulin or oral hypoglycaemic medication (British National Formulary Chapter 6.1.1 and 6.1.2) and/or had had at least one hospital admission for type 2 diabetes (International Classification of Diseases [ICD]9 Code 250 or ICD10 Codes E10 or E11). Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for Quintiles of offspring birthweight, age and deprivation Funding: The Walker project was funded by the medical charity, Tenovus Tayside.
	Mothers with pre-eclampsia (n=810)	Mothers without pre-eclampsia (n=6,377)	Odds ratio (95% CI) or p value for Wilcoxon test																																																																																																																																																																																																																
Birth order of index pregnancy																																																																																																																																																																																																																			
1st n (%)	503 (62.1)	2,972 (46.6)	1.88 (1.62-2.19)																																																																																																																																																																																																																
2nd n (%)	156 (19.3)	1,571 (24.6)	0.73 (0.61-0.88)																																																																																																																																																																																																																
3rd n (%)	60 (7.4)	877 (13.7)	0.50 (0.38-0.66)																																																																																																																																																																																																																
4th+ n (%)	91 (11.2)	958 (15.0)	0.72 (0.57-0.89)																																																																																																																																																																																																																
Mother's age at index pregnancy (median years, IQR)	25 (22-30)	26 (22-30)	p=0.7																																																																																																																																																																																																																
Male baby (n [%])	436 (53.8)	3,434 (53.8)	0.99 (0.86-1.56)																																																																																																																																																																																																																
Birthweight of baby (median kg, IQR)	3.29 (2.89-3.60)	3.32 (3.01-3.63)	p=0.0007																																																																																																																																																																																																																
Gestation (median weeks, IQR)	40 (38-41)	40 (39-41)	p<0.0001																																																																																																																																																																																																																
Baby small for gestational age (n [%])	109 (13.5)	564 (8.8)	1.61 (1.29-2.00)																																																																																																																																																																																																																
Carstairs score																																																																																																																																																																																																																			
1 (n [%])	54 (6.7)	389 (6.1)	1.09 (0.82-1.48)																																																																																																																																																																																																																
2 (n [%])	82 (10.1)	534 (8.4)	1.23 (0.96-1.57)																																																																																																																																																																																																																
3 (n [%])	117 (14.4)	898 (14.1)	1.03 (0.84-1.27)																																																																																																																																																																																																																
4 (n [%])	167 (20.6)	1,151 (18.1)	1.17 (0.98-1.41)																																																																																																																																																																																																																
5 (n [%])	43 (5.3)	359 (5.6)	0.94 (0.68-1.30)																																																																																																																																																																																																																
6 (n [%])	291 (35.9)	2,538 (39.8)	0.85 (0.73-0.99)																																																																																																																																																																																																																
Mother's age at study or death (median years, IQR)	71 (67-75)	71 (67-76)	p=0.4																																																																																																																																																																																																																
	Type 2 diabetes (n=745) (n [%])	Not type 2 diabetes (n=6,442) (n [%])	Comparison	Univariate OR (95% CI)	p value	Multivariate OR (95% CI)	p value																																																																																																																																																																																																												
Pre-eclampsia	107 (14.4)	703 (10.9)	Yes vs No	1.37 (1.10-1.71)	0.005	1.40 (1.12-1.75)	0.003																																																																																																																																																																																																												
Offspring birthweight, quintiles																																																																																																																																																																																																																			
Q1 (lowest) ^a	124 (16.7)	1,252 (19.6)	Reference	1.00		1.00																																																																																																																																																																																																													
Q2	137 (18.5)	1,331 (20.8)	Q2 vs Q1	1.05 (0.82-1.35)	NS	1.06 (0.82-1.36)	NS																																																																																																																																																																																																												
Q3	159 (21.4)	1,258 (19.7)	Q3 vs Q1	1.29 (1.01-1.65)	0.04	1.28 (0.99-1.64)	NS																																																																																																																																																																																																												
Q4	173 (23.2)	1,290 (20.2)	Q4 vs Q1	1.37 (1.08-1.74)	0.01	1.35 (1.06-1.72)	0.02																																																																																																																																																																																																												
Q5	149 (20.1)	1,267 (19.8)	Q5 vs Q1	1.20 (0.94-1.54)	NS	1.18 (0.92-1.51)	NS																																																																																																																																																																																																												
Mother's age at study or at death (median years, IQR)	72 (68-76)	71 (67-76)	(1 year)	1.03 (1.02-1.04)	<0.0001	1.03 (1.02-1.04)	<0.0001																																																																																																																																																																																																												
Carstairs score																																																																																																																																																																																																																			
1 (least deprived)	34 (4.9)	409 (6.9)	Reference	1.00		1.00																																																																																																																																																																																																													
2	67 (9.8)	549 (9.2)	2 vs 1	1.13 (0.82-1.57)	NS	1.13 (0.82-1.57)	NS																																																																																																																																																																																																												
3	96 (14.1)	919 (15.5)	3 vs 1	0.97 (0.72-1.30)	NS	0.99 (0.74-1.33)	NS																																																																																																																																																																																																												
4	127 (18.6)	1,191 (20.0)	4 vs 1	0.99 (0.75-1.31)	NS	1.02 (0.77-1.35)	NS																																																																																																																																																																																																												
5	46 (6.7)	356 (5.9)	5 vs 1	1.20 (0.83-1.74)	NS	1.22 (0.84-1.77)	NS																																																																																																																																																																																																												
6	312 (45.7)	2,519 (42.4)	6 vs 1	1.15 (0.90-1.46)	NS	1.23 (0.96-1.56)	NS																																																																																																																																																																																																												
Lin 2011	Design Cohort study N = 1 132 064 Country Taiwan	Aim of the study: The present study provides the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) in Taiwanese women for 1999 to 2003 based on birth certificate data linked with National Health Insurance (NHI) claims data to determine risk of	Determinant PE/eclampsia N =	Controls No PE/eclampsia N =	Primary outcomes: Cardiovascular events Secondary outcomes: Follow up: Third trimester of pregnancy till at least	Primary outcomes: Clearly defined groups: pre-eclampsia/eclampsia, which was defined by ICD-9-CM codes 642.4 to 642.7 as the secondary diagnosis in the index discharge of delivery. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Data for this study were obtained from 3 main sources. The first source was birth																																																																																																																																																																																																													

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

							Funding: This work was supported by Grants NHRI-EX95-9108SC and NHRIEX969627SI from the National Health Research Institute, Taiwan; Grants NSC 96-2314-B182-026 and 97-2314-B-182-028-MY2 from the National Science Council, Taipei, Taiwan; Topnotch Stroke Research Center, Ministry of Education, Taipei, Taiwan; and Grant DOH-TD-B-111-002 from the Center of Excellence for Clinical Trial and Research in Neurology and Neurosurgery, Department of Health, Taipei, Taiwan.																																											
Lindeberg 1988	Design Case-control study N = 98 Country Sweden	Aim of the study: To follow prospectively the development of blood pressure during a period of 5-6 years in primiparous women with gestational hypertension (GH) in an attempt to identify factors associated with increased risk of developing hypertension Inclusion criteria - primiparas without previously know hypertensive disease but with hypertension in pregnancy - Period: September 1978 till 31 August 1980 - lived in the town of Orebro Exclusion criteria - hypertension only during labor and/or the puerperium -	Determinant PIH N = 49	Controls Normotensive primiparas matched by age N = 49	Primary outcomes: Hypertension Secondary outcomes: Follow up: 5 years	Primary outcomes: Table I. Characteristics of women in the study group and the control group. <table><tr><th></th><th>Study group (n=49)</th><th>Control group (n=49)</th></tr><tr><td>Age, years, mean (range)</td><td>24.7 (19–35)</td><td>25.4 (18–35) ns</td></tr><tr><td>Family history of hypertension</td><td>26</td><td>17 p<0.05</td></tr><tr><td>Smokers</td><td>8</td><td>17 p<0.05</td></tr><tr><td>Oral contraceptives before 1st pregnancy</td><td>23</td><td>23 ns</td></tr><tr><td>Miscarriages before 1st pregnancy</td><td>3</td><td>3 ns</td></tr></table> During the follow-up period, 7 women developed hypertension requiring therapy and 14 women were classified as having borderline hypertension, among the 49 women with hypertension in pregnancy. Only 2 women in the control group developed borderline hypertension. Fourteen women in the GH group had PE (hypertension + proteinuria) and 2 of these had severe PE. Table II. Pregnancy week at diagnosis of hypertension (n=49). <table><tr><th>Week at diagnosis</th><th>Hypertension at follow-up</th><th>Borderline hypertension at follow-up</th><th>Normotension at follow-up</th><th>Total</th></tr><tr><td>< 24 weeks</td><td>3</td><td>4</td><td>0</td><td>7</td></tr><tr><td>24–36 weeks</td><td>3</td><td>6</td><td>9</td><td>18</td></tr><tr><td>> 37 weeks</td><td>1</td><td>4</td><td>19</td><td>24</td></tr><tr><td>Total</td><td>7</td><td>14</td><td>28</td><td>49</td></tr></table>		Study group (n=49)	Control group (n=49)	Age, years, mean (range)	24.7 (19–35)	25.4 (18–35) ns	Family history of hypertension	26	17 p<0.05	Smokers	8	17 p<0.05	Oral contraceptives before 1st pregnancy	23	23 ns	Miscarriages before 1st pregnancy	3	3 ns	Week at diagnosis	Hypertension at follow-up	Borderline hypertension at follow-up	Normotension at follow-up	Total	< 24 weeks	3	4	0	7	24–36 weeks	3	6	9	18	> 37 weeks	1	4	19	24	Total	7	14	28	49	Clearly defined groups: Hypertension was defined as a diastolic blood pressure ≥90 mmHg on at least 2 occasions more than 6 hours apart. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Blood pressure measurements and weight were registered at 2, 6 and 12 months after delivery and once a year thereafter. The diagnosis of hypertension was established if the criteria for drug therapy according the principles of the Hypertension clinic were fulfilled. Borderline hypertension was defined as a diastolic blood pressure of >90 mmHg or more than one occasion during follow-up Selective loss to follow up: Fifty-four pairs of women initially agreed to take part in the study. Four subjects in the study group were lost to follow-up (refused, or had moved to distant place) and 2 in the control group (one refused, one moved abroad). Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Not reported
	Study group (n=49)	Control group (n=49)																																																
Age, years, mean (range)	24.7 (19–35)	25.4 (18–35) ns																																																
Family history of hypertension	26	17 p<0.05																																																
Smokers	8	17 p<0.05																																																
Oral contraceptives before 1st pregnancy	23	23 ns																																																
Miscarriages before 1st pregnancy	3	3 ns																																																
Week at diagnosis	Hypertension at follow-up	Borderline hypertension at follow-up	Normotension at follow-up	Total																																														
< 24 weeks	3	4	0	7																																														
24–36 weeks	3	6	9	18																																														
> 37 weeks	1	4	19	24																																														
Total	7	14	28	49																																														

Lykke 2009	Design Cohort study N = 782 287 Country Denmark	Aim of the study: the relationship between hypertensive pregnancy disorders and various subsequent cardiovascular events and the effect of type 2 diabetes mellitus on these Inclusion criteria - women delivering in Denmark from 1978 to 2007 with a first singleton (n=782 287) and 2 first consecutive singleton deliveries (n=536 419). Exclusion criteria - women with a Preceding cardiovascular diagnosis or type 1 and 2 diabetes mellitus and women who died or emigrated within 3 months of delivery	Determinant PIH N = 7449 Mild PE N = 26 810 Severe PE N = 7016	Controls No hypertensive disorder N = 741 012	Primary outcomes: the first diagnosis of hypertensio n, ischemic heart disease, congestive heart failure, thromboem bolic event, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Secondary outcomes: Follow up: 14.60 years (range: 0.25 to 30.20 Years)	Primary outcomes: Table 1. Baseline Characteristics and Outcomes of Cohorts 1 and 2 <table><tr><th rowspan="2">Characteristics and Outcomes</th><th rowspan="2">Cohort 1</th><th colspan="2">Cohort 2</th></tr><tr><th>First Delivery</th><th>Second Delivery</th></tr><tr><td>Maternal age at delivery, mean (SD), y</td><td>26.8 (4.6)</td><td>25.9 (4.0)</td><td>29.5 (4.2)</td></tr><tr><td>Birth weight, mean (SD), g</td><td>3394 (566)</td><td>3401 (554)</td><td>3558 (555)</td></tr><tr><td>Gestational age, mean (SD), d</td><td>279.8 (13.6)</td><td>280.3 (13.0)</td><td>280.0 (11.9)</td></tr><tr><td>≥37 wk, n (%)</td><td>713 739 (91.2)</td><td>490 245 (91.4)</td><td>510 805 (95.2)</td></tr><tr><td>32 to 36 wk, n (%)</td><td>35 255 (4.5)</td><td>21 945 (4.1)</td><td>16 454 (3.1)</td></tr><tr><td>28 to 31 wk, n (%)</td><td>4698 (0.6)</td><td>2845 (0.5)</td><td>2121 (0.4)</td></tr><tr><td>20 to 27 wk, n (%)</td><td>1706 (0.2)</td><td>928 (0.2)</td><td>728 (0.1)</td></tr><tr><td>Missing values, n (%)</td><td>26 889 (3.4)</td><td>20 456 (3.8)</td><td>6311 (1.2)</td></tr><tr><td>Size</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>SGA, n (%)</td><td>43 109 (5.5)</td><td>28 671 (5.3)</td><td>15 448 (2.9)</td></tr><tr><td>Appropriate for gestational age, n (%)</td><td>691 267 (88.4)</td><td>473 213 (88.2)</td><td>491 694 (91.7)</td></tr><tr><td>Large for gestational age, n (%)</td><td>11 646 (1.5)</td><td>7208 (1.3)</td><td>18 220 (3.4)</td></tr><tr><td>Missing values, n (%)</td><td>36 265 (4.6)</td><td>27 327 (5.1)</td><td>11 057 (2.1)</td></tr><tr><td>Hypertensive pregnancy disorders, n (%)</td><td>41 275 (5.3)</td><td>26 939 (5.0)</td><td>13 511 (2.5)</td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>7449 (1.0)</td><td>4741 (0.9)</td><td>3352 (0.6)</td></tr><tr><td>Preeclampsia</td><td>33 826 (4.3)</td><td>22 198 (4.1)</td><td>10 159 (1.9)</td></tr><tr><td>Mild preeclampsia</td><td>26 810 (3.4)</td><td>18 010 (3.4)</td><td>8435 (1.6)</td></tr><tr><td>Severe preeclampsia</td><td>7016 (0.9)</td><td>4188 (0.8)</td><td>1724 (0.3)</td></tr><tr><td>Placental abruption</td><td>7684 (1.0)</td><td>5193 (1.0)</td><td>4613 (0.9)</td></tr><tr><td>Stillbirth</td><td>4039 (0.5)</td><td>3161 (0.6)</td><td>1938 (0.4)</td></tr><tr><td>Censoring</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Emigrated</td><td>15 902 (2.0)</td><td></td><td>7109 (1.3)</td></tr><tr><td>Deceased</td><td>8876 (1.1)</td><td></td><td>4888 (0.9)</td></tr><tr><td>Follow-up time, median (range), y</td><td>14.63 (0.25 to 30.2)</td><td></td><td>12.88 (0.25 to 29.4)</td></tr><tr><td>Person-years, n</td><td>11 600 945</td><td></td><td>6 990 836</td></tr><tr><td>Maternal age at censoring, mean (SD), y</td><td>41.6 (8.3)</td><td></td><td>42.6 (7.3)</td></tr><tr><td>Outcomes, n (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>18 551 (2.4)</td><td></td><td>12 324 (2.3)</td></tr><tr><td>Ischemic heart disease</td><td>8516 (1.1)</td><td></td><td>5810 (1.1)</td></tr><tr><td>Congestive heart failure</td><td>2271 (0.3)</td><td></td><td>1339 (0.2)</td></tr><tr><td>Stroke</td><td>8987 (1.1)</td><td></td><td>5836 (1.1)</td></tr><tr><td>Thromboembolism</td><td>3881 (0.5)</td><td></td><td>2304 (0.4)</td></tr><tr><td>Type 2 diabetes mellitus</td><td>6720 (0.9)</td><td></td><td>4040 (0.8)</td></tr></table> Unless stated otherwise, the numbers refer to the numbers of women and the percentage of the total population.	Characteristics and Outcomes	Cohort 1	Cohort 2		First Delivery	Second Delivery	Maternal age at delivery, mean (SD), y	26.8 (4.6)	25.9 (4.0)	29.5 (4.2)	Birth weight, mean (SD), g	3394 (566)	3401 (554)	3558 (555)	Gestational age, mean (SD), d	279.8 (13.6)	280.3 (13.0)	280.0 (11.9)	≥37 wk, n (%)	713 739 (91.2)	490 245 (91.4)	510 805 (95.2)	32 to 36 wk, n (%)	35 255 (4.5)	21 945 (4.1)	16 454 (3.1)	28 to 31 wk, n (%)	4698 (0.6)	2845 (0.5)	2121 (0.4)	20 to 27 wk, n (%)	1706 (0.2)	928 (0.2)	728 (0.1)	Missing values, n (%)	26 889 (3.4)	20 456 (3.8)	6311 (1.2)	Size				SGA, n (%)	43 109 (5.5)	28 671 (5.3)	15 448 (2.9)	Appropriate for gestational age, n (%)	691 267 (88.4)	473 213 (88.2)	491 694 (91.7)	Large for gestational age, n (%)	11 646 (1.5)	7208 (1.3)	18 220 (3.4)	Missing values, n (%)	36 265 (4.6)	27 327 (5.1)	11 057 (2.1)	Hypertensive pregnancy disorders, n (%)	41 275 (5.3)	26 939 (5.0)	13 511 (2.5)	Gestational hypertension	7449 (1.0)	4741 (0.9)	3352 (0.6)	Preeclampsia	33 826 (4.3)	22 198 (4.1)	10 159 (1.9)	Mild preeclampsia	26 810 (3.4)	18 010 (3.4)	8435 (1.6)	Severe preeclampsia	7016 (0.9)	4188 (0.8)	1724 (0.3)	Placental abruption	7684 (1.0)	5193 (1.0)	4613 (0.9)	Stillbirth	4039 (0.5)	3161 (0.6)	1938 (0.4)	Censoring				Emigrated	15 902 (2.0)		7109 (1.3)	Deceased	8876 (1.1)		4888 (0.9)	Follow-up time, median (range), y	14.63 (0.25 to 30.2)		12.88 (0.25 to 29.4)	Person-years, n	11 600 945		6 990 836	Maternal age at censoring, mean (SD), y	41.6 (8.3)		42.6 (7.3)	Outcomes, n (%)				Hypertension	18 551 (2.4)		12 324 (2.3)	Ischemic heart disease	8516 (1.1)		5810 (1.1)	Congestive heart failure	2271 (0.3)		1339 (0.2)	Stroke	8987 (1.1)		5836 (1.1)	Thromboembolism	3881 (0.5)		2304 (0.4)	Type 2 diabetes mellitus	6720 (0.9)		4040 (0.8)	Clearly defined groups: Hypertensive pregnancy disorders, placental abruption, stillbirth, and all of the end points were ascertained by the specific International Classification of Diseases 8 and 10 codes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: They linked information in the National Patient Registry (NPR) with the Central Person Registry and Cause of Death Registry retrieving status on emigration and death on March 1, 2008. Selective loss to follow up: In cohort 1 during the follow-up period, 15 902 (2.0%) emigrated and 8876 (1.1%) died. In cohort 2 during the follow-up period, 7109 (1.3%) women emigrated and 4888 (0.9%) died. Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: Not reported
Characteristics and Outcomes	Cohort 1	Cohort 2																																																																																																																																															
		First Delivery	Second Delivery																																																																																																																																														
Maternal age at delivery, mean (SD), y	26.8 (4.6)	25.9 (4.0)	29.5 (4.2)																																																																																																																																														
Birth weight, mean (SD), g	3394 (566)	3401 (554)	3558 (555)																																																																																																																																														
Gestational age, mean (SD), d	279.8 (13.6)	280.3 (13.0)	280.0 (11.9)																																																																																																																																														
≥37 wk, n (%)	713 739 (91.2)	490 245 (91.4)	510 805 (95.2)																																																																																																																																														
32 to 36 wk, n (%)	35 255 (4.5)	21 945 (4.1)	16 454 (3.1)																																																																																																																																														
28 to 31 wk, n (%)	4698 (0.6)	2845 (0.5)	2121 (0.4)																																																																																																																																														
20 to 27 wk, n (%)	1706 (0.2)	928 (0.2)	728 (0.1)																																																																																																																																														
Missing values, n (%)	26 889 (3.4)	20 456 (3.8)	6311 (1.2)																																																																																																																																														
Size																																																																																																																																																	
SGA, n (%)	43 109 (5.5)	28 671 (5.3)	15 448 (2.9)																																																																																																																																														
Appropriate for gestational age, n (%)	691 267 (88.4)	473 213 (88.2)	491 694 (91.7)																																																																																																																																														
Large for gestational age, n (%)	11 646 (1.5)	7208 (1.3)	18 220 (3.4)																																																																																																																																														
Missing values, n (%)	36 265 (4.6)	27 327 (5.1)	11 057 (2.1)																																																																																																																																														
Hypertensive pregnancy disorders, n (%)	41 275 (5.3)	26 939 (5.0)	13 511 (2.5)																																																																																																																																														
Gestational hypertension	7449 (1.0)	4741 (0.9)	3352 (0.6)																																																																																																																																														
Preeclampsia	33 826 (4.3)	22 198 (4.1)	10 159 (1.9)																																																																																																																																														
Mild preeclampsia	26 810 (3.4)	18 010 (3.4)	8435 (1.6)																																																																																																																																														
Severe preeclampsia	7016 (0.9)	4188 (0.8)	1724 (0.3)																																																																																																																																														
Placental abruption	7684 (1.0)	5193 (1.0)	4613 (0.9)																																																																																																																																														
Stillbirth	4039 (0.5)	3161 (0.6)	1938 (0.4)																																																																																																																																														
Censoring																																																																																																																																																	
Emigrated	15 902 (2.0)		7109 (1.3)																																																																																																																																														
Deceased	8876 (1.1)		4888 (0.9)																																																																																																																																														
Follow-up time, median (range), y	14.63 (0.25 to 30.2)		12.88 (0.25 to 29.4)																																																																																																																																														
Person-years, n	11 600 945		6 990 836																																																																																																																																														
Maternal age at censoring, mean (SD), y	41.6 (8.3)		42.6 (7.3)																																																																																																																																														
Outcomes, n (%)																																																																																																																																																	
Hypertension	18 551 (2.4)		12 324 (2.3)																																																																																																																																														
Ischemic heart disease	8516 (1.1)		5810 (1.1)																																																																																																																																														
Congestive heart failure	2271 (0.3)		1339 (0.2)																																																																																																																																														
Stroke	8987 (1.1)		5836 (1.1)																																																																																																																																														
Thromboembolism	3881 (0.5)		2304 (0.4)																																																																																																																																														
Type 2 diabetes mellitus	6720 (0.9)		4040 (0.8)																																																																																																																																														

Table 2. Hypertensive Pregnancy Disorders in the First Pregnancy and the Risk of Subsequent Cardiovascular Events and Type 2 Diabetes Mellitus														
Hypertensive Disorder	Numbers				Crude			Model 1			Model 2			
	n	%	n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P	HR	CI	P
Hypertension														
No hypertensive disorder	741 012	94.7	14 762	2.0	13.5	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Gestational hypertension	7449	1.0	870	11.7	82.7	5.94	(5.55 to 6.36)	<0.001	5.72	(5.28 to 6.20)	<0.001	5.31	(4.90 to 5.73)	<0.001
Mild preeclampsia	26 810	3.4	2126	7.9	52.2	3.87	(3.70 to 4.05)	<0.001	4.00	(3.80 to 4.21)	<0.001	3.61	(3.43 to 3.80)	<0.001
Severe preeclampsia	7016	0.9	793	11.3	92.4	7.58	(7.05 to 8.14)	<0.001	6.73	(6.04 to 7.49)	<0.001	6.07	(5.45 to 6.77)	<0.001
Ischemic heart disease														
No hypertensive disorder	741 012	94.7	7727	1.0	7.1	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Gestational hypertension	7449	1.0	138	1.9	12.5	1.67	(1.41 to 1.97)	<0.001	1.64	(1.38 to 1.94)	<0.001	1.48	(1.25 to 1.76)	<0.001
Mild preeclampsia	26 810	3.4	530	2.0	12.7	1.76	(1.61 to 1.92)	<0.001	1.73	(1.58 to 1.88)	<0.001	1.57	(1.44 to 1.72)	<0.001
Severe preeclampsia	7016	0.9	121	1.7	13.3	2.11	(1.78 to 2.52)	<0.001	1.75	(1.46 to 2.11)	<0.001	1.61	(1.34 to 1.94)	<0.001
Congestive heart failure														
No hypertensive disorder	741 012	94.7	2050	0.3	1.9	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Gestational hypertension	7449	1.0	34	0.5	3.1	1.57	(1.12 to 2.20)	0.010	1.54	(1.10 to 2.16)	0.013	1.37	(0.98 to 1.93)	0.068
Mild preeclampsia	26 810	3.4	151	0.6	3.6	1.90	(1.61 to 2.24)	<0.001	1.86	(1.58 to 2.20)	<0.001	1.67	(1.41 to 1.97)	<0.001
Severe preeclampsia	7016	0.9	36	0.5	3.9	2.24	(1.61 to 3.12)	<0.001	1.89	(1.35 to 2.65)	<0.001	1.71	(1.22 to 2.40)	0.002
Stroke														
No hypertensive disorder	741 012	94.7	8240	1.1	7.5	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Gestational hypertension	7449	1.0	147	2.0	13.3	1.68	(1.42 to 1.97)	<0.001	1.58	(1.32 to 1.89)	<0.001	1.51	(1.26 to 1.81)	<0.001
Mild preeclampsia	26 810	3.4	471	1.8	11.3	1.44	(1.32 to 1.58)	<0.001	1.50	(1.36 to 1.66)	<0.001	1.43	(1.30 to 1.58)	<0.001
Severe preeclampsia	7016	0.9	129	1.8	14.2	1.61	(1.35 to 1.93)	<0.001	1.66	(1.29 to 2.14)	<0.001	1.58	(1.23 to 2.03)	<0.001
Thromboembolism														
No hypertensive disorder	741 012	94.7	2670	0.5	3.3	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Gestational hypertension	7449	1.0	36	0.5	3.2	1.01	(0.72 to 1.43)	0.98	1.06	(0.75 to 1.49)	0.74	1.03	(0.73 to 1.45)	0.88
Mild preeclampsia	26 810	3.4	212	0.8	5.1	1.54	(1.34 to 1.77)	<0.001	1.58	(1.36 to 1.83)	<0.001	1.52	(1.32 to 1.77)	<0.001
Severe preeclampsia	7016	0.9	63	0.9	6.9	2.18	(1.70 to 2.80)	<0.001	1.98	(1.40 to 2.81)	<0.001	1.91	(1.35 to 2.70)	<0.001
Type 2 diabetes mellitus														
No hypertensive disorder	741 012	94.7	5604	0.8	5.1	1 (reference)			1 (reference)			NA		
Gestational hypertension	7449	1.0	197	2.6	18.0	3.41	(2.96 to 3.93)	<0.001	3.12	(2.62 to 3.70)	<0.001	NA		
Mild preeclampsia	26 810	3.4	742	2.8	17.9	3.45	(3.20 to 3.73)	<0.001	3.55	(3.22 to 3.89)	<0.001	NA		
Severe preeclampsia	7016	0.9	177	2.5	19.6	4.08	(3.52 to 4.70)	<0.001	3.68	(3.04 to 4.46)	<0.001	NA		
HR indicates hazard ratio; NA, not applicable. Rate is number of events per 10 000 years of observation. Maternal age and year of delivery were included in all of the models. In model 1, preterm delivery, SGA offspring, placental abruption, and stillbirth were included. In model 2, later type 2 diabetes mellitus was included, as well as the variables in model 1.														

						<table><tr><td colspan="10">Table 3. Combinations of Preeclampsia, Preterm Delivery, and SGA Offspring in the First Pregnancy and the Hazard Ratios of Subsequent Cardiovascular Events and Type 2 Diabetes Mellitus</td></tr><tr><td rowspan="2">Combination</td><td rowspan="2">n</td><td rowspan="2">%</td><td colspan="6">Variable</td><td rowspan="2">P</td></tr><tr><td>n</td><td>%</td><td>Rate</td><td>HR</td><td>CI</td></tr><tr><td colspan="10">Hypertension</td></tr><tr><td>No complications</td><td>643 935</td><td>82.3</td><td>12 234</td><td>1.9</td><td>13.3</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PE</td><td>25 184</td><td>3.2</td><td>1958</td><td>7.8</td><td>53.5</td><td>4.07</td><td>(3.88 to 4.27)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD</td><td>2662</td><td>0.3</td><td>309</td><td>11.6</td><td>100.6</td><td>8.72</td><td>(7.77 to 9.77)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+SGA</td><td>2374</td><td>0.3</td><td>205</td><td>8.6</td><td>55.8</td><td>4.17</td><td>(3.63 to 4.79)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD+SGA</td><td>2218</td><td>0.3</td><td>279</td><td>12.6</td><td>97.6</td><td>7.68</td><td>(6.80 to 8.67)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td colspan="10">Ischemic heart disease</td></tr><tr><td>No complications</td><td>643 935</td><td>82.3</td><td>6086</td><td>0.9</td><td>6.6</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PE</td><td>25 184</td><td>3.2</td><td>458</td><td>1.8</td><td>12.2</td><td>1.82</td><td>(1.65 to 2.00)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD</td><td>2662</td><td>0.3</td><td>49</td><td>1.8</td><td>15.0</td><td>2.51</td><td>(1.90 to 3.33)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+SGA</td><td>2374</td><td>0.3</td><td>43</td><td>1.8</td><td>11.4</td><td>1.64</td><td>(1.21 to 2.21)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD+SGA</td><td>2218</td><td>0.3</td><td>45</td><td>2.0</td><td>14.8</td><td>2.26</td><td>(1.69 to 3.04)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td colspan="10">Stroke</td></tr><tr><td>No complications</td><td>643 935</td><td>82.3</td><td>6555</td><td>1.0</td><td>7.1</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PE</td><td>25 184</td><td>3.2</td><td>412</td><td>1.6</td><td>11.0</td><td>1.53</td><td>(1.38 to 1.69)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD</td><td>2662</td><td>0.3</td><td>41</td><td>1.5</td><td>12.6</td><td>1.83</td><td>(1.35 to 2.49)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+SGA</td><td>2374</td><td>0.3</td><td>60</td><td>2.5</td><td>15.9</td><td>2.18</td><td>(1.69 to 2.81)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD+SGA</td><td>2218</td><td>0.3</td><td>53</td><td>2.4</td><td>17.4</td><td>2.44</td><td>(1.86 to 3.20)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td colspan="10">Congestive heart failure</td></tr><tr><td>No complications</td><td>643 935</td><td>82.3</td><td>1660</td><td>0.3</td><td>1.8</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PE</td><td>25 184</td><td>3.2</td><td>123</td><td>0.5</td><td>3.3</td><td>1.79</td><td>(1.49 to 2.16)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD</td><td>2662</td><td>0.3</td><td>13</td><td>0.5</td><td>4.0</td><td>2.29</td><td>(1.33 to 3.96)</td><td></td><td>0.003</td></tr><tr><td>PE+SGA</td><td>2374</td><td>0.3</td><td>21</td><td>0.9</td><td>5.5</td><td>2.97</td><td>(1.93 to 4.57)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD+SGA</td><td>2218</td><td>0.3</td><td>18</td><td>0.8</td><td>5.9</td><td>3.29</td><td>(2.06 to 5.24)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td colspan="10">Type 2 diabetes mellitus</td></tr><tr><td>No complications</td><td>643 935</td><td>82.3</td><td>4531</td><td>0.7</td><td>4.9</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PE</td><td>25 184</td><td>3.2</td><td>670</td><td>2.7</td><td>18.0</td><td>3.63</td><td>(3.34 to 3.93)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD</td><td>2662</td><td>0.3</td><td>95</td><td>3.6</td><td>29.5</td><td>6.59</td><td>(5.34 to 8.13)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+SGA</td><td>2374</td><td>0.3</td><td>47</td><td>2.0</td><td>12.5</td><td>2.58</td><td>(1.93 to 3.44)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD+SGA</td><td>2218</td><td>0.3</td><td>43</td><td>1.9</td><td>14.2</td><td>3.25</td><td>(2.40 to 4.40)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td colspan="10">Thromboembolism</td></tr><tr><td>No complications</td><td>643 935</td><td>82.3</td><td>2818</td><td>0.4</td><td>3.1</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PE</td><td>25 184</td><td>3.2</td><td>187</td><td>0.7</td><td>5.0</td><td>1.61</td><td>(1.39 to 1.87)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD</td><td>2662</td><td>0.3</td><td>16</td><td>0.6</td><td>4.9</td><td>1.62</td><td>(0.99 to 2.65)</td><td></td><td>0.054</td></tr><tr><td>PE+SGA</td><td>2374</td><td>0.3</td><td>32</td><td>1.3</td><td>8.5</td><td>2.74</td><td>(1.93 to 3.88)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td>PE+PTD+SGA</td><td>2218</td><td>0.3</td><td>24</td><td>1.1</td><td>7.9</td><td>2.57</td><td>(1.72 to 3.84)</td><td></td><td><.0001</td></tr><tr><td colspan="10">HR indicates hazard ratio; PE, preeclampsia (mild or severe); PTD, preterm delivery; Rate is the number of events per 10 000 years of observation. Maternal age, year of delivery, placental abruption, and stillbirth were included in all of the models.</td></tr></table>	Table 3. Combinations of Preeclampsia, Preterm Delivery, and SGA Offspring in the First Pregnancy and the Hazard Ratios of Subsequent Cardiovascular Events and Type 2 Diabetes Mellitus										Combination	n	%	Variable						P	n	%	Rate	HR	CI	Hypertension										No complications	643 935	82.3	12 234	1.9	13.3		1 (reference)			PE	25 184	3.2	1958	7.8	53.5	4.07	(3.88 to 4.27)		<.0001	PE+PTD	2662	0.3	309	11.6	100.6	8.72	(7.77 to 9.77)		<.0001	PE+SGA	2374	0.3	205	8.6	55.8	4.17	(3.63 to 4.79)		<.0001	PE+PTD+SGA	2218	0.3	279	12.6	97.6	7.68	(6.80 to 8.67)		<.0001	Ischemic heart disease										No complications	643 935	82.3	6086	0.9	6.6		1 (reference)			PE	25 184	3.2	458	1.8	12.2	1.82	(1.65 to 2.00)		<.0001	PE+PTD	2662	0.3	49	1.8	15.0	2.51	(1.90 to 3.33)		<.0001	PE+SGA	2374	0.3	43	1.8	11.4	1.64	(1.21 to 2.21)		<.0001	PE+PTD+SGA	2218	0.3	45	2.0	14.8	2.26	(1.69 to 3.04)		<.0001	Stroke										No complications	643 935	82.3	6555	1.0	7.1		1 (reference)			PE	25 184	3.2	412	1.6	11.0	1.53	(1.38 to 1.69)		<.0001	PE+PTD	2662	0.3	41	1.5	12.6	1.83	(1.35 to 2.49)		<.0001	PE+SGA	2374	0.3	60	2.5	15.9	2.18	(1.69 to 2.81)		<.0001	PE+PTD+SGA	2218	0.3	53	2.4	17.4	2.44	(1.86 to 3.20)		<.0001	Congestive heart failure										No complications	643 935	82.3	1660	0.3	1.8		1 (reference)			PE	25 184	3.2	123	0.5	3.3	1.79	(1.49 to 2.16)		<.0001	PE+PTD	2662	0.3	13	0.5	4.0	2.29	(1.33 to 3.96)		0.003	PE+SGA	2374	0.3	21	0.9	5.5	2.97	(1.93 to 4.57)		<.0001	PE+PTD+SGA	2218	0.3	18	0.8	5.9	3.29	(2.06 to 5.24)		<.0001	Type 2 diabetes mellitus										No complications	643 935	82.3	4531	0.7	4.9		1 (reference)			PE	25 184	3.2	670	2.7	18.0	3.63	(3.34 to 3.93)		<.0001	PE+PTD	2662	0.3	95	3.6	29.5	6.59	(5.34 to 8.13)		<.0001	PE+SGA	2374	0.3	47	2.0	12.5	2.58	(1.93 to 3.44)		<.0001	PE+PTD+SGA	2218	0.3	43	1.9	14.2	3.25	(2.40 to 4.40)		<.0001	Thromboembolism										No complications	643 935	82.3	2818	0.4	3.1		1 (reference)			PE	25 184	3.2	187	0.7	5.0	1.61	(1.39 to 1.87)		<.0001	PE+PTD	2662	0.3	16	0.6	4.9	1.62	(0.99 to 2.65)		0.054	PE+SGA	2374	0.3	32	1.3	8.5	2.74	(1.93 to 3.88)		<.0001	PE+PTD+SGA	2218	0.3	24	1.1	7.9	2.57	(1.72 to 3.84)		<.0001	HR indicates hazard ratio; PE, preeclampsia (mild or severe); PTD, preterm delivery; Rate is the number of events per 10 000 years of observation. Maternal age, year of delivery, placental abruption, and stillbirth were included in all of the models.										
Table 3. Combinations of Preeclampsia, Preterm Delivery, and SGA Offspring in the First Pregnancy and the Hazard Ratios of Subsequent Cardiovascular Events and Type 2 Diabetes Mellitus																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Combination	n	%	Variable						P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
			n	%	Rate	HR	CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Hypertension																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
No complications	643 935	82.3	12 234	1.9	13.3		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
PE	25 184	3.2	1958	7.8	53.5	4.07	(3.88 to 4.27)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD	2662	0.3	309	11.6	100.6	8.72	(7.77 to 9.77)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+SGA	2374	0.3	205	8.6	55.8	4.17	(3.63 to 4.79)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD+SGA	2218	0.3	279	12.6	97.6	7.68	(6.80 to 8.67)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Ischemic heart disease																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
No complications	643 935	82.3	6086	0.9	6.6		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
PE	25 184	3.2	458	1.8	12.2	1.82	(1.65 to 2.00)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD	2662	0.3	49	1.8	15.0	2.51	(1.90 to 3.33)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+SGA	2374	0.3	43	1.8	11.4	1.64	(1.21 to 2.21)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD+SGA	2218	0.3	45	2.0	14.8	2.26	(1.69 to 3.04)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Stroke																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
No complications	643 935	82.3	6555	1.0	7.1		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
PE	25 184	3.2	412	1.6	11.0	1.53	(1.38 to 1.69)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD	2662	0.3	41	1.5	12.6	1.83	(1.35 to 2.49)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+SGA	2374	0.3	60	2.5	15.9	2.18	(1.69 to 2.81)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD+SGA	2218	0.3	53	2.4	17.4	2.44	(1.86 to 3.20)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Congestive heart failure																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
No complications	643 935	82.3	1660	0.3	1.8		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
PE	25 184	3.2	123	0.5	3.3	1.79	(1.49 to 2.16)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD	2662	0.3	13	0.5	4.0	2.29	(1.33 to 3.96)		0.003																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+SGA	2374	0.3	21	0.9	5.5	2.97	(1.93 to 4.57)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD+SGA	2218	0.3	18	0.8	5.9	3.29	(2.06 to 5.24)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Type 2 diabetes mellitus																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
No complications	643 935	82.3	4531	0.7	4.9		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
PE	25 184	3.2	670	2.7	18.0	3.63	(3.34 to 3.93)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD	2662	0.3	95	3.6	29.5	6.59	(5.34 to 8.13)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+SGA	2374	0.3	47	2.0	12.5	2.58	(1.93 to 3.44)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD+SGA	2218	0.3	43	1.9	14.2	3.25	(2.40 to 4.40)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Thromboembolism																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
No complications	643 935	82.3	2818	0.4	3.1		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
PE	25 184	3.2	187	0.7	5.0	1.61	(1.39 to 1.87)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD	2662	0.3	16	0.6	4.9	1.62	(0.99 to 2.65)		0.054																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+SGA	2374	0.3	32	1.3	8.5	2.74	(1.93 to 3.88)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE+PTD+SGA	2218	0.3	24	1.1	7.9	2.57	(1.72 to 3.84)		<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
HR indicates hazard ratio; PE, preeclampsia (mild or severe); PTD, preterm delivery; Rate is the number of events per 10 000 years of observation. Maternal age, year of delivery, placental abruption, and stillbirth were included in all of the models.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Lykke, 2010	Design cohort study N total = 782 287 Country Denmark	Aim of the study To elucidate the impact of preterm delivery, delivery of an SGA offspring, hypertensive disorders of pregnancy, placental abruption and stillbirth in a first delivery on subsequent rates of death from cardiovascular and noncardiovascular and all causes. Inclusion criteria	Determinant PIH N = 7449 Mild PE N = 26 810 Severe PE N = 7016 Or Pre-eclampsia N = 25 184 (= zonder vroeggeboorte , SGA etc)	Controls Uncomplicated pregnancy N = 643 935	Primary outcomes: Death from all causes, which was also subdivided into death from cardiovascular causes and non-cardiovascular causes. Secondary	Primary outcomes: <table><tr><td rowspan="2">Pregnancy outcomes</td><td colspan="2">All women</td><td colspan="6">Death from cardiovascular causes</td><td rowspan="2">P</td></tr><tr><td>n</td><td>%</td><td>n</td><td>%</td><td>rate</td><td>HR</td><td>CI</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>41 659</td><td>5.3%</td><td>115</td><td>0.3%</td><td>2.0</td><td>1.98</td><td>[1.64, 2.40]</td><td><.0001</td></tr><tr><td>Small-for-gestational-age</td><td>43 109</td><td>5.5%</td><td>190</td><td>0.4%</td><td>2.7</td><td>2.56</td><td>[2.19, 3.00]</td><td><.0001</td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>7449</td><td>1.0%</td><td>32</td><td>0.4%</td><td>2.9</td><td>2.47</td><td>[1.74, 3.52]</td><td><.0001</td></tr><tr><td>Mild pre-eclampsia</td><td>26 810</td><td>3.4%</td><td>92</td><td>0.3%</td><td>2.2</td><td>1.99</td><td>[1.61, 2.47]</td><td></td></tr><tr><td>Severe pre-eclampsia</td><td>7016</td><td>0.9%</td><td>24</td><td>0.3%</td><td>2.6</td><td>2.89</td><td>[1.93, 4.33]</td><td></td></tr><tr><td>Placental abruption</td><td>7684</td><td>1.0%</td><td>19</td><td>0.2%</td><td>1.5</td><td>1.23</td><td>[0.78, 1.93]</td><td>0.37</td></tr><tr><td>Stillbirth</td><td>4039</td><td>0.5%</td><td>14</td><td>0.3%</td><td>2.2</td><td>1.80</td><td>[1.06, 3.01]</td><td>0.029</td></tr></table> Maternal age and year of delivery were included in all models. Rate is number of events per 10 000 years of observation. CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio. <table><tr><td rowspan="2">Pregnancy outcomes</td><td colspan="2">All women</td><td colspan="6">Death from cardiovascular causes</td><td rowspan="2">P</td></tr><tr><td>n</td><td>%</td><td>n</td><td>%</td><td>rate</td><td>HR</td><td>CI</td></tr><tr><td>None</td><td>643 935</td><td>82.3%</td><td>824</td><td>0.1%</td><td>0.9</td><td>1.00</td><td>[reference]</td><td><.0001</td></tr><tr><td>PTD</td><td>31 132</td><td>4.0%</td><td>70</td><td>0.2%</td><td>1.7</td><td>1.90</td><td>[1.49, 2.43]</td><td></td></tr><tr><td>SGA</td><td>33 311</td><td>4.3%</td><td>136</td><td>0.4%</td><td>2.5</td><td>2.91</td><td>[2.10, 3.91]</td><td></td></tr><tr><td>PTD +SGA</td><td>5206</td><td>0.7%</td><td>27</td><td>0.5%</td><td>3.2</td><td>3.30</td><td>[2.25, 4.84]</td><td></td></tr><tr><td>Pre-eclampsia</td><td>25 184</td><td>3.2%</td><td>72</td><td>0.3%</td><td>1.9</td><td>2.08</td><td>[1.63, 2.64]</td><td></td></tr><tr><td>Pre-eclampsia + PTD</td><td>2662</td><td>0.3%</td><td>6</td><td>0.2%</td><td>1.8</td><td>2.41</td><td>[1.08, 5.37]</td><td></td></tr><tr><td>Pre-eclampsia +SGA</td><td>2374</td><td>0.3%</td><td>17</td><td>0.7%</td><td>4.5</td><td>4.67</td><td>[2.89, 7.59]</td><td></td></tr><tr><td>Pre-eclampsia + PTD + SGA</td><td>2218</td><td>0.3%</td><td>10</td><td>0.5%</td><td>3.3</td><td>3.85</td><td>[2.07, 7.19]</td><td></td></tr><tr><td>Missing values</td><td>36 265</td><td>4.6%</td><td>148</td><td>0.4%</td><td>1.8</td><td>1.25</td><td>[1.04, 1.50]</td><td></td></tr></table>	Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes						P	n	%	n	%	rate	HR	CI	Preterm delivery	41 659	5.3%	115	0.3%	2.0	1.98	[1.64, 2.40]	<.0001	Small-for-gestational-age	43 109	5.5%	190	0.4%	2.7	2.56	[2.19, 3.00]	<.0001	Gestational hypertension	7449	1.0%	32	0.4%	2.9	2.47	[1.74, 3.52]	<.0001	Mild pre-eclampsia	26 810	3.4%	92	0.3%	2.2	1.99	[1.61, 2.47]		Severe pre-eclampsia	7016	0.9%	24	0.3%	2.6	2.89	[1.93, 4.33]		Placental abruption	7684	1.0%	19	0.2%	1.5	1.23	[0.78, 1.93]	0.37	Stillbirth	4039	0.5%	14	0.3%	2.2	1.80	[1.06, 3.01]	0.029	Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes						P	n	%	n	%	rate	HR	CI	None	643 935	82.3%	824	0.1%	0.9	1.00	[reference]	<.0001	PTD	31 132	4.0%	70	0.2%	1.7	1.90	[1.49, 2.43]		SGA	33 311	4.3%	136	0.4%	2.5	2.91	[2.10, 3.91]		PTD +SGA	5206	0.7%	27	0.5%	3.2	3.30	[2.25, 4.84]		Pre-eclampsia	25 184	3.2%	72	0.3%	1.9	2.08	[1.63, 2.64]		Pre-eclampsia + PTD	2662	0.3%	6	0.2%	1.8	2.41	[1.08, 5.37]		Pre-eclampsia +SGA	2374	0.3%	17	0.7%	4.5	4.67	[2.89, 7.59]		Pre-eclampsia + PTD + SGA	2218	0.3%	10	0.5%	3.3	3.85	[2.07, 7.19]		Missing values	36 265	4.6%	148	0.4%	1.8	1.25	[1.04, 1.50]		Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, no confounding for smoking, obesity and socio-economic status and the questionable validity of the exposures and end points: the ICD codes of the hypertensive disorders of pregnancy have been assessed to be very specific, but only moderately sensitive, with PPVs ranging from 56% to 100%. Method of assessing the outcome appropriately: Yes, they extract information from the National Patient Registry (NPR) and used																																																																																																																																																																																																																									
Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes						P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	n	%	n	%	rate	HR	CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Preterm delivery	41 659	5.3%	115	0.3%	2.0	1.98	[1.64, 2.40]	<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Small-for-gestational-age	43 109	5.5%	190	0.4%	2.7	2.56	[2.19, 3.00]	<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Gestational hypertension	7449	1.0%	32	0.4%	2.9	2.47	[1.74, 3.52]	<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Mild pre-eclampsia	26 810	3.4%	92	0.3%	2.2	1.99	[1.61, 2.47]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Severe pre-eclampsia	7016	0.9%	24	0.3%	2.6	2.89	[1.93, 4.33]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Placental abruption	7684	1.0%	19	0.2%	1.5	1.23	[0.78, 1.93]	0.37																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Stillbirth	4039	0.5%	14	0.3%	2.2	1.80	[1.06, 3.01]	0.029																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes						P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	n	%	n	%	rate	HR	CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
None	643 935	82.3%	824	0.1%	0.9	1.00	[reference]	<.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
PTD	31 132	4.0%	70	0.2%	1.7	1.90	[1.49, 2.43]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
SGA	33 311	4.3%	136	0.4%	2.5	2.91	[2.10, 3.91]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
PTD +SGA	5206	0.7%	27	0.5%	3.2	3.30	[2.25, 4.84]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Pre-eclampsia	25 184	3.2%	72	0.3%	1.9	2.08	[1.63, 2.64]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Pre-eclampsia + PTD	2662	0.3%	6	0.2%	1.8	2.41	[1.08, 5.37]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Pre-eclampsia +SGA	2374	0.3%	17	0.7%	4.5	4.67	[2.89, 7.59]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Pre-eclampsia + PTD + SGA	2218	0.3%	10	0.5%	3.3	3.85	[2.07, 7.19]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Missing values	36 265	4.6%	148	0.4%	1.8	1.25	[1.04, 1.50]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											

		1. Women delivering in Denmark from 1978 – 2007. 2. 15-50 years 3. First singleton delivery. Exclusion criteria 1. any preceding cardiovascular diagnosis (e.g.hypertension or deep venous thromboembolism. 2. DM 3. Died or emigrate within 3 months of delivery.			outcomes: Follow up: Median 14.63 years (-25-30.1):	Maternal age and year of delivery were included in all models. Rate is number of events per 10 000 years of observation. CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio. Secondary outcomes:	ICD codes for the primary outcome. The NPR collects information on all discharge diagnoses from hospitals and deliveries in Denmark. Missing values occurred more frequently in the earlier years; these were analysed as separate groups. When investigating combinations of preterm delivery,SGA and pre-eclampsia, they dichotomised hypertensive disorders of pregnancy into two groups: pre-eclampsia and no-pre-eclampsia (the latter being the reference group, which included gestational hypertension). We restrictively defined a cardiovascular cause of death as either stated thus in the Cause of Death Registry, or a first cardiovascular diagnosis, e.g. <i>de novo</i> hypertension or ischaemic heart disease, reported within 1 week prior to the time of death. Selective loss to follow up: They censored women who had emigrated at the time of departure: n=15 902 (2%) Identification confounders and correction in analysis: Adjustment for maternal age at delivery and year of delivery. Funding: Not reported
Magnussen 2009	Design Cohort study N = 15,065 Country Norway	Aim of the study: To study the association of hypertensive pregnancy disorders with modifiable risk factors for cardiovascular and metabolic diseases and to estimate the feasibility for early detection and prevention. Inclusion criteria - women who	Determinant HDP N = 1433	Controls No HDP N = 13 632	Primary outcomes: Blood pressure, lipids Secondary outcomes: Follow up: 16.5 years	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes, preeclampsia was defined as a sustained increase in blood pressure to at least 140/90 mm Hg after mid gestation, combined with proteinuria of at least 1+ or more on a semiquantitative dipstick. Gestational hypertension was defined as blood pressure of 140/90 mm Hg or more (one or both values exceeded) or increase in systolic blood pressure of 30 mm Hg or more and diastolic blood pressure of 15 mm Hg or more after mid gestation, without concomitant proteinuria. Selection bias: Not expected

	participated in the HUNT Study with a birth that had occurred from 1967 Exclusion criteria - women who were pregnant at baseline of the HUNT Study, and women who were not primiparous when they were first registered in the Medical Birth Registry. - women with pregnancies of less than 22 weeks of gestation, - women with multiple births, with chronic hypertension, and women with known diabetes before pregnancy.		Table 1. Demographic Characteristics of 15,065 Parous Women at Follow-Up (Nord-Trøndelag Health Study 2, 1995–1997) by Hypertensive Disorder in Pregnancy <table><tr><th></th><th>No Hypertensive Disorder in Pregnancy* (n=13,632)</th><th>Hypertensive Disorder in Pregnancy* (n=1,433)</th></tr><tr><td>Time from first delivery to study participation (y)</td><td>16.6 (±8.2)</td><td>16.3 (±8.2)</td></tr><tr><td>Age (y)</td><td>39.9 (±8.3)</td><td>40.1 (±8.6)</td></tr><tr><td>Smoking[†]</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Never</td><td>5,410 (39.8)</td><td>751 (52.6)</td></tr><tr><td> Former</td><td>3,120 (22.9)</td><td>300 (21.0)</td></tr><tr><td> Current</td><td>5,081 (37.3)</td><td>378 (26.4)</td></tr><tr><td>Education[‡] (y)</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Less than 9</td><td>2,948 (21.8)</td><td>311 (21.9)</td></tr><tr><td> 9–11</td><td>5,296 (39.2)</td><td>565 (39.9)</td></tr><tr><td> 12–14</td><td>3,992 (29.6)</td><td>398 (28.1)</td></tr><tr><td> More than 14</td><td>1,265 (9.4)</td><td>143 (10.1)</td></tr><tr><td>Receiving social security benefits[§]</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Yes</td><td>2,477 (18.2)</td><td>285 (20.0)</td></tr><tr><td> No</td><td>11,100 (81.8)</td><td>1,143 (80.0)</td></tr><tr><td>Blood pressure medication[¶]</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Current</td><td>303 (2.2)</td><td>138 (9.6)</td></tr><tr><td> Former</td><td>110 (0.8)</td><td>172 (12.0)</td></tr><tr><td> Never</td><td>13,197 (97.0)</td><td>1,121 (78.3)</td></tr></table> Data are mean (±standard deviation) or n (%). * Hypertensive disorder in at least one of up to three pregnancies. [†] Missing data for smoking in 25 women. [‡] Missing data for education in 147 women. [§] Missing data for receiving social security benefits in 60 women. [¶] Missing data on blood pressure medication in 24 women. In women with a history of preeclampsia, the adjusted odds ratio for diabetes was 3.8 (95% CI 2.1– 6.6) compared with other parous women, and after further adjustment for BMI, the odds ratio was attenuated to 2.8 (95% CI 1.6 –5.0). In relation to gestational hypertension, there was no clear association with later diabetes (adjusted odds ratio, 1.3, 95%CI 0.4–4.0), and after additional adjustment for BMI, the estimated odds ratio changed to 0.9 (95% CI 0.3–3.8). Women with a history of preeclampsia were three times (adjusted odds ratio 3.1, 95% CI 2.2 to 4.3) more likely to use blood pressure medication at follow-up compared with women with no history of preeclampsia.		No Hypertensive Disorder in Pregnancy* (n=13,632)	Hypertensive Disorder in Pregnancy* (n=1,433)	Time from first delivery to study participation (y)	16.6 (±8.2)	16.3 (±8.2)	Age (y)	39.9 (±8.3)	40.1 (±8.6)	Smoking [†]			Never	5,410 (39.8)	751 (52.6)	Former	3,120 (22.9)	300 (21.0)	Current	5,081 (37.3)	378 (26.4)	Education [‡] (y)			Less than 9	2,948 (21.8)	311 (21.9)	9–11	5,296 (39.2)	565 (39.9)	12–14	3,992 (29.6)	398 (28.1)	More than 14	1,265 (9.4)	143 (10.1)	Receiving social security benefits [§]			Yes	2,477 (18.2)	285 (20.0)	No	11,100 (81.8)	1,143 (80.0)	Blood pressure medication [¶]			Current	303 (2.2)	138 (9.6)	Former	110 (0.8)	172 (12.0)	Never	13,197 (97.0)	1,121 (78.3)	Method of assessing the outcome appropriately: Data from the Medical Birth Registry of Norway were linked to the Nord-Trøndelag Health (HUNT) Study; a population-based health survey conducted in Nord-Trøndelag County in Norway. All residents 20 years and older were invited to participate in the second wave of the HUNT Study (1995–1997), 12 and a total of 34,882 women (75%) accepted the invitation and attended a clinical examination that included standardized measurements of height, weight, waist circumference, blood pressure, and nonfasting measurements of serum lipids and glucose. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: No
	No Hypertensive Disorder in Pregnancy* (n=13,632)	Hypertensive Disorder in Pregnancy* (n=1,433)																																																											
Time from first delivery to study participation (y)	16.6 (±8.2)	16.3 (±8.2)																																																											
Age (y)	39.9 (±8.3)	40.1 (±8.6)																																																											
Smoking [†]																																																													
Never	5,410 (39.8)	751 (52.6)																																																											
Former	3,120 (22.9)	300 (21.0)																																																											
Current	5,081 (37.3)	378 (26.4)																																																											
Education [‡] (y)																																																													
Less than 9	2,948 (21.8)	311 (21.9)																																																											
9–11	5,296 (39.2)	565 (39.9)																																																											
12–14	3,992 (29.6)	398 (28.1)																																																											
More than 14	1,265 (9.4)	143 (10.1)																																																											
Receiving social security benefits [§]																																																													
Yes	2,477 (18.2)	285 (20.0)																																																											
No	11,100 (81.8)	1,143 (80.0)																																																											
Blood pressure medication [¶]																																																													
Current	303 (2.2)	138 (9.6)																																																											
Former	110 (0.8)	172 (12.0)																																																											
Never	13,197 (97.0)	1,121 (78.3)																																																											

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<table><tr><td colspan="8">Table 5. Mean Systolic Blood Pressure in Women at Follow-up (Nord-Trøndelag Health Study 2, 1995–1997), According to Hypertensive Disorders in Previous Pregnancies</td></tr><tr><td colspan="8">Systolic Blood Pressure</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">Crude Model</td><td colspan="2">Adjusted Model</td><td colspan="2">Adjusted Model Including BMI</td></tr><tr><td></td><td>n</td><td>Age-Adjusted Mean*</td><td>Adjusted Mean*</td><td>95% CI</td><td>BMI Adjusted Mean**</td><td>95% CI</td><td>P</td></tr><tr><td colspan="8">Hypertensive Disorders</td></tr><tr><td colspan="8">Preeclampsia among women with one or more births</td></tr><tr><td>No preeclampsia first pregnancy</td><td>14,404</td><td>125.0</td><td>127.9</td><td>126.9–128.9</td><td>128.0</td><td>127.0–128.9</td><td>Ref</td></tr><tr><td>Preeclampsia first pregnancy</td><td>661</td><td>132.0</td><td>135.0</td><td>133.6–136.5</td><td>133.3</td><td>131.8–134.7</td><td><.001</td></tr><tr><td colspan="8">Preeclampsia among women with two or more births</td></tr><tr><td>No preeclampsia first and second pregnancy</td><td>12,573</td><td>124.8</td><td>128.1</td><td>127.2–128.9</td><td>128.0</td><td>127.2–128.9</td><td>Ref</td></tr><tr><td>First pregnancy only</td><td>476</td><td>130.6</td><td>133.7</td><td>132.2–135.3</td><td>132.2</td><td>130.7–133.7</td><td><.001</td></tr><tr><td>Second pregnancy only</td><td>177</td><td>134.4</td><td>137.6</td><td>135.3–139.9</td><td>136.3</td><td>134.0–138.5</td><td><.001</td></tr><tr><td>First and second pregnancy</td><td>84</td><td>135.4</td><td>139.1</td><td>135.8–142.3</td><td>136.7</td><td>133.6–139.9</td><td><.001</td></tr><tr><td colspan="8">A Preeclampsia among women with three or more births[‡]</td></tr><tr><td>No preeclampsia first to third pregnancy</td><td>6,142</td><td>124.8</td><td>127.8</td><td>126.6–129.0</td><td>127.7</td><td>126.5–129.0</td><td>Ref</td></tr><tr><td>First pregnancy only</td><td>203</td><td>130.4</td><td>133.0</td><td>130.7–135.3</td><td>131.7</td><td>129.4–134.0</td><td><.001</td></tr><tr><td>Second pregnancy only</td><td>73</td><td>132.7</td><td>135.1</td><td>131.6–138.7</td><td>133.9</td><td>130.4–137.3</td><td><.001</td></tr><tr><td>Third pregnancy only</td><td>92</td><td>137.0</td><td>140.3</td><td>137.2–143.5</td><td>138.4</td><td>135.3–141.5</td><td><.001</td></tr><tr><td>First, second, and third pregnancy</td><td>8</td><td>138.8</td><td>140.6</td><td>130.4–150.7</td><td>138.3</td><td>128.4–148.2</td><td>.04</td></tr><tr><td colspan="8">Gestational hypertension among women with one or more births</td></tr><tr><td>No hypertension first pregnancy</td><td>14,744</td><td>125.0</td><td>128.0</td><td>127.0–129.0</td><td>128.0</td><td>127.0–129.0</td><td>Ref</td></tr><tr><td>Hypertension first pregnancy</td><td>321</td><td>135.1</td><td>137.9</td><td>136.1–139.8</td><td>136.0</td><td>134.1–137.8</td><td><.001</td></tr><tr><td colspan="8">Gestational hypertension among women with two or more births</td></tr><tr><td>No hypertension first and second pregnancy</td><td>12,882</td><td>124.7</td><td>128.1</td><td>127.3–129.0</td><td>128.1</td><td>127.3–129.0</td><td>Ref</td></tr><tr><td>First pregnancy only</td><td>229</td><td>133.5</td><td>136.6</td><td>134.6–138.7</td><td>136.6</td><td>134.6–138.7</td><td><.001</td></tr><tr><td>Second pregnancy only</td><td>164</td><td>137.0</td><td>140.4</td><td>138.0–142.8</td><td>140.4</td><td>138.0–142.8</td><td><.001</td></tr><tr><td>First and second pregnancy</td><td>35</td><td>143.4</td><td>147.2</td><td>142.3–152.1</td><td>147.2</td><td>142.3–152.1</td><td><.001</td></tr><tr><td colspan="8">Gestational hypertension among women with three or more births[‡]</td></tr><tr><td>No hypertension first to third pregnancy</td><td>6,290</td><td>124.9</td><td>127.9</td><td>126.6–129.1</td><td>127.8</td><td>126.6–129.0</td><td>Ref</td></tr><tr><td>First pregnancy only</td><td>97</td><td>132.2</td><td>135.0</td><td>131.9–138.2</td><td>133.1</td><td>130.1–136.2</td><td><.001</td></tr><tr><td>Second pregnancy only</td><td>55</td><td>134.7</td><td>137.9</td><td>133.9–141.8</td><td>137.2</td><td>133.3–141.1</td><td><.001</td></tr><tr><td>Third pregnancy only</td><td>89</td><td>138.5</td><td>141.9</td><td>138.7–145.1</td><td>139.5</td><td>136.4–142.7</td><td><.001</td></tr><tr><td>First, second, and third pregnancy</td><td>7</td><td>150.7</td><td>155.2</td><td>144.4–166.1</td><td>153.2</td><td>142.7–163.7</td><td><.001</td></tr><tr><td colspan="8">BMI, body mass index; CI, confidence interval; Ref, reference. Data are mm Hg. * Adjusted for age at follow-up (estimated at age 40–45 years), duration between index delivery and Nord-Trøndelag Health Study 2, education, smoking, receiving social security benefits, and time since last meal. † Additional adjustment for body mass index. ‡ Missing values for 58 deliveries. § Missing values for 38 deliveries.</td></tr></table>	Table 5. Mean Systolic Blood Pressure in Women at Follow-up (Nord-Trøndelag Health Study 2, 1995–1997), According to Hypertensive Disorders in Previous Pregnancies								Systolic Blood Pressure										Crude Model		Adjusted Model		Adjusted Model Including BMI			n	Age-Adjusted Mean*	Adjusted Mean*	95% CI	BMI Adjusted Mean**	95% CI	P	Hypertensive Disorders								Preeclampsia among women with one or more births								No preeclampsia first pregnancy	14,404	125.0	127.9	126.9–128.9	128.0	127.0–128.9	Ref	Preeclampsia first pregnancy	661	132.0	135.0	133.6–136.5	133.3	131.8–134.7	<.001	Preeclampsia among women with two or more births								No preeclampsia first and second pregnancy	12,573	124.8	128.1	127.2–128.9	128.0	127.2–128.9	Ref	First pregnancy only	476	130.6	133.7	132.2–135.3	132.2	130.7–133.7	<.001	Second pregnancy only	177	134.4	137.6	135.3–139.9	136.3	134.0–138.5	<.001	First and second pregnancy	84	135.4	139.1	135.8–142.3	136.7	133.6–139.9	<.001	A Preeclampsia among women with three or more births [‡]								No preeclampsia first to third pregnancy	6,142	124.8	127.8	126.6–129.0	127.7	126.5–129.0	Ref	First pregnancy only	203	130.4	133.0	130.7–135.3	131.7	129.4–134.0	<.001	Second pregnancy only	73	132.7	135.1	131.6–138.7	133.9	130.4–137.3	<.001	Third pregnancy only	92	137.0	140.3	137.2–143.5	138.4	135.3–141.5	<.001	First, second, and third pregnancy	8	138.8	140.6	130.4–150.7	138.3	128.4–148.2	.04	Gestational hypertension among women with one or more births								No hypertension first pregnancy	14,744	125.0	128.0	127.0–129.0	128.0	127.0–129.0	Ref	Hypertension first pregnancy	321	135.1	137.9	136.1–139.8	136.0	134.1–137.8	<.001	Gestational hypertension among women with two or more births								No hypertension first and second pregnancy	12,882	124.7	128.1	127.3–129.0	128.1	127.3–129.0	Ref	First pregnancy only	229	133.5	136.6	134.6–138.7	136.6	134.6–138.7	<.001	Second pregnancy only	164	137.0	140.4	138.0–142.8	140.4	138.0–142.8	<.001	First and second pregnancy	35	143.4	147.2	142.3–152.1	147.2	142.3–152.1	<.001	Gestational hypertension among women with three or more births [‡]								No hypertension first to third pregnancy	6,290	124.9	127.9	126.6–129.1	127.8	126.6–129.0	Ref	First pregnancy only	97	132.2	135.0	131.9–138.2	133.1	130.1–136.2	<.001	Second pregnancy only	55	134.7	137.9	133.9–141.8	137.2	133.3–141.1	<.001	Third pregnancy only	89	138.5	141.9	138.7–145.1	139.5	136.4–142.7	<.001	First, second, and third pregnancy	7	150.7	155.2	144.4–166.1	153.2	142.7–163.7	<.001	BMI, body mass index; CI, confidence interval; Ref, reference. Data are mm Hg. * Adjusted for age at follow-up (estimated at age 40–45 years), duration between index delivery and Nord-Trøndelag Health Study 2, education, smoking, receiving social security benefits, and time since last meal. † Additional adjustment for body mass index. ‡ Missing values for 58 deliveries. § Missing values for 38 deliveries.							
Table 5. Mean Systolic Blood Pressure in Women at Follow-up (Nord-Trøndelag Health Study 2, 1995–1997), According to Hypertensive Disorders in Previous Pregnancies																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Systolic Blood Pressure																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		Crude Model		Adjusted Model		Adjusted Model Including BMI																																																																																																																																																																																																																																																																																
	n	Age-Adjusted Mean*	Adjusted Mean*	95% CI	BMI Adjusted Mean**	95% CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																															
Hypertensive Disorders																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Preeclampsia among women with one or more births																																																																																																																																																																																																																																																																																						
No preeclampsia first pregnancy	14,404	125.0	127.9	126.9–128.9	128.0	127.0–128.9	Ref																																																																																																																																																																																																																																																																															
Preeclampsia first pregnancy	661	132.0	135.0	133.6–136.5	133.3	131.8–134.7	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
Preeclampsia among women with two or more births																																																																																																																																																																																																																																																																																						
No preeclampsia first and second pregnancy	12,573	124.8	128.1	127.2–128.9	128.0	127.2–128.9	Ref																																																																																																																																																																																																																																																																															
First pregnancy only	476	130.6	133.7	132.2–135.3	132.2	130.7–133.7	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
Second pregnancy only	177	134.4	137.6	135.3–139.9	136.3	134.0–138.5	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
First and second pregnancy	84	135.4	139.1	135.8–142.3	136.7	133.6–139.9	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
A Preeclampsia among women with three or more births [‡]																																																																																																																																																																																																																																																																																						
No preeclampsia first to third pregnancy	6,142	124.8	127.8	126.6–129.0	127.7	126.5–129.0	Ref																																																																																																																																																																																																																																																																															
First pregnancy only	203	130.4	133.0	130.7–135.3	131.7	129.4–134.0	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
Second pregnancy only	73	132.7	135.1	131.6–138.7	133.9	130.4–137.3	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
Third pregnancy only	92	137.0	140.3	137.2–143.5	138.4	135.3–141.5	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
First, second, and third pregnancy	8	138.8	140.6	130.4–150.7	138.3	128.4–148.2	.04																																																																																																																																																																																																																																																																															
Gestational hypertension among women with one or more births																																																																																																																																																																																																																																																																																						
No hypertension first pregnancy	14,744	125.0	128.0	127.0–129.0	128.0	127.0–129.0	Ref																																																																																																																																																																																																																																																																															
Hypertension first pregnancy	321	135.1	137.9	136.1–139.8	136.0	134.1–137.8	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
Gestational hypertension among women with two or more births																																																																																																																																																																																																																																																																																						
No hypertension first and second pregnancy	12,882	124.7	128.1	127.3–129.0	128.1	127.3–129.0	Ref																																																																																																																																																																																																																																																																															
First pregnancy only	229	133.5	136.6	134.6–138.7	136.6	134.6–138.7	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
Second pregnancy only	164	137.0	140.4	138.0–142.8	140.4	138.0–142.8	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
First and second pregnancy	35	143.4	147.2	142.3–152.1	147.2	142.3–152.1	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
Gestational hypertension among women with three or more births [‡]																																																																																																																																																																																																																																																																																						
No hypertension first to third pregnancy	6,290	124.9	127.9	126.6–129.1	127.8	126.6–129.0	Ref																																																																																																																																																																																																																																																																															
First pregnancy only	97	132.2	135.0	131.9–138.2	133.1	130.1–136.2	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
Second pregnancy only	55	134.7	137.9	133.9–141.8	137.2	133.3–141.1	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
Third pregnancy only	89	138.5	141.9	138.7–145.1	139.5	136.4–142.7	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
First, second, and third pregnancy	7	150.7	155.2	144.4–166.1	153.2	142.7–163.7	<.001																																																																																																																																																																																																																																																																															
BMI, body mass index; CI, confidence interval; Ref, reference. Data are mm Hg. * Adjusted for age at follow-up (estimated at age 40–45 years), duration between index delivery and Nord-Trøndelag Health Study 2, education, smoking, receiving social security benefits, and time since last meal. † Additional adjustment for body mass index. ‡ Missing values for 58 deliveries. § Missing values for 38 deliveries.																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Marin 2000	Design Case-control study N = Country Spain	Aim of the study: To assess the prevalence of subsequent hypertension in women with hypertensive pregnancies and evaluate it according to the subclassifications of hypertension in pregnancy. Inclusion criteria - The study group consisted of 634 patients obtained from a series of 864 pregnant women with hypertension evaluated between 1973 and 1996	Determinant HDP N = 273 Or Only GH, PE and eclampsia N = 205	Controls No HDP N = 86	Primary outcomes: prevalences of hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia, together with cardiovascular morbidity. Secondary outcomes: Follow up: HDP: 13.6	Primary outcomes: Table 1. Clinical Features of Cases and Controls at the Time of the Index Pregnancy <table><tr><th></th><th>CASES (N = 634)</th><th>CONTROLS (N = 285)</th><th>p-VALUE</th></tr><tr><td>Age (years)</td><td>29.1 ± 7.0</td><td>25.6 ± 5.1</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Nulliparas</td><td>336 (53%)</td><td>154 (54%)</td><td>NS^a</td></tr><tr><td>Systolic BP (mm Hg)</td><td>159.8 ± 18.4</td><td>117.4 ± 11.3</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Diastolic BP (mm Hg)</td><td>100.3 ± 10.9</td><td>69.4 ± 9.1</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Multiple gestation</td><td>14 (2.2%)</td><td>1 (0.3%)</td><td><0.05</td></tr><tr><td>Delivery week</td><td>37.6 ± 3.5</td><td>39.4 ± 1.5</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Birth weight (g)</td><td>2882 ± 791</td><td>3265 ± 447</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Perinatal mortality</td><td>51 (8%)</td><td>1 (0.3%)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Maternal mortality</td><td>3 (0.5%)</td><td>0 (0%)</td><td>NS</td></tr></table> Note: Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation. ^a NS means difference not significant.		CASES (N = 634)	CONTROLS (N = 285)	p-VALUE	Age (years)	29.1 ± 7.0	25.6 ± 5.1	<0.001	Nulliparas	336 (53%)	154 (54%)	NS ^a	Systolic BP (mm Hg)	159.8 ± 18.4	117.4 ± 11.3	<0.001	Diastolic BP (mm Hg)	100.3 ± 10.9	69.4 ± 9.1	<0.001	Multiple gestation	14 (2.2%)	1 (0.3%)	<0.05	Delivery week	37.6 ± 3.5	39.4 ± 1.5	<0.001	Birth weight (g)	2882 ± 791	3265 ± 447	<0.001	Perinatal mortality	51 (8%)	1 (0.3%)	<0.001	Maternal mortality	3 (0.5%)	0 (0%)	NS	Clearly defined groups: The definition of hypertension in pregnancy was systolic BP ≥140 mm Hg or diastolic BP ≥90 mm Hg on at least two occasions in a 6-h period. Proteinuria was taken as significant when a dip-stick reading was 21 or more or when a 24-h sample showed ≥0.3 g. The term “pregnancy-induced hypertension” included preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension. Selection bias: Possible, may non-responders Method of assessing the outcome appropriately: Cases and controls were invited by mail to come to the hospital for an evaluation, which was performed by the same observer (C.G.P.) and included (1) a cardiovascular																																																																																																																																																																																																																																							
	CASES (N = 634)	CONTROLS (N = 285)	p-VALUE																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Age (years)	29.1 ± 7.0	25.6 ± 5.1	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Nulliparas	336 (53%)	154 (54%)	NS ^a																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Systolic BP (mm Hg)	159.8 ± 18.4	117.4 ± 11.3	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Diastolic BP (mm Hg)	100.3 ± 10.9	69.4 ± 9.1	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Multiple gestation	14 (2.2%)	1 (0.3%)	<0.05																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Delivery week	37.6 ± 3.5	39.4 ± 1.5	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Birth weight (g)	2882 ± 791	3265 ± 447	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Perinatal mortality	51 (8%)	1 (0.3%)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Maternal mortality	3 (0.5%)	0 (0%)	NS																																																																																																																																																																																																																																																																																			

	(238 in a retrospective analysis from 1973 to 1980, and 626 in a prospective observation from 1981 to 1996), entered into the study up to 1991. - The control group consisted of 285 women that were the first 15 normotensive pregnancies with normal delivery and normotensive puerperium occurring each year from 1973 to 1991, and obtained from the birth register. Exclusion criteria		years (range 6–24 years) Controls: 16.2 years (range 6–24 years)	Table 2. Types of Hypertension in Pregnancy: Distributions in the Whole Group and in the Revaluation Group <table><tr><th></th><th>WHOLE GROUP (N = 634) N (%)</th><th>REVALUATION GROUP (N = 273) N (%)</th><th>p-VALUE</th></tr><tr><td>HYPERTENSION TYPE</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>240 (38)</td><td>111 (41)</td><td>NS^a</td></tr><tr><td>Preeclampsia</td><td>189 (30)</td><td>80 (29)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Eclampsia</td><td>39 (6)</td><td>14 (5)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Chronic hypertension</td><td>75 (12)</td><td>30 (11)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Superimposed preeclampsia^b</td><td>40 (6)</td><td>21 (8)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Unclassifiable</td><td>51 (8)</td><td>17 (6)</td><td>NS</td></tr></table> ^a NS means difference not significant. ^b Superimposed preeclampsia refers to superimposed preeclampsia on chronic hypertension. Table 3. Characteristics of Women with Past Hypertension in Pregnancy (Cases) and with Normotensive Pregnancies (Controls); Long-Term Differences <table><tr><th>VARIABLE</th><th>CASES (N = 273)</th><th>CONTROLS (N = 86)</th><th>p-VALUE</th></tr><tr><td>Age (years)</td><td>42.9 ± 8.2</td><td>42.3 ± 7.5</td><td>NS^a</td></tr><tr><td>Nulliparous (%)</td><td>137 (50)</td><td>44 (51)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Follow-up time (years)</td><td>13.6 ± 5</td><td>16.2 ± 5</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Body mass index (kg/m²)</td><td>30.3 ± 6</td><td>26.5 ± 5</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Remote mean BP (mm Hg)^b</td><td>104.0 ± 13</td><td>93.7 ± 13</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Remote hypertension (%)</td><td>149 (55)</td><td>12 (14)</td><td><0.001^c</td></tr><tr><td>Remote diabetes (%)</td><td>9 (3)</td><td>2 (2.3)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Remote hypercholesterolemia (%)</td><td>65 (24)</td><td>19 (22)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Cardiovascular morbidity (%)</td><td>16 (6)</td><td>1 (1)</td><td>NS</td></tr></table> <i>Note:</i> Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation. ^a NS means difference not significant; BP means blood pressure. ^b Mean BP is the sum of one-third the systolic BP plus two-thirds the diastolic BP. ^c Adjusted OR = 7.2; 95% CI = 3.51–14.8; <i>p</i><0.001. A further analysis was done after the exclusion of chronic hypertension (92% essential hypertension, 8% secondary hypertension) and unclassifiable hypertension cases. This group of pregnancy-induced hypertension cases consisted of 205 women. The remote hypertension prevalence continued to be higher within the cases (45% versus 14%; adjusted OR 5.5; 95% CI 5.2–9.8; <i>p</i>, 0.001) and these differences remained significant when multivariate analysis was used to adjust for body mass index and follow-up time (Table 4).		WHOLE GROUP (N = 634) N (%)	REVALUATION GROUP (N = 273) N (%)	p-VALUE	HYPERTENSION TYPE				Gestational hypertension	240 (38)	111 (41)	NS ^a	Preeclampsia	189 (30)	80 (29)	NS	Eclampsia	39 (6)	14 (5)	NS	Chronic hypertension	75 (12)	30 (11)	NS	Superimposed preeclampsia ^b	40 (6)	21 (8)	NS	Unclassifiable	51 (8)	17 (6)	NS	VARIABLE	CASES (N = 273)	CONTROLS (N = 86)	p-VALUE	Age (years)	42.9 ± 8.2	42.3 ± 7.5	NS ^a	Nulliparous (%)	137 (50)	44 (51)	NS	Follow-up time (years)	13.6 ± 5	16.2 ± 5	<0.001	Body mass index (kg/m ²)	30.3 ± 6	26.5 ± 5	<0.001	Remote mean BP (mm Hg) ^b	104.0 ± 13	93.7 ± 13	<0.001	Remote hypertension (%)	149 (55)	12 (14)	<0.001 ^c	Remote diabetes (%)	9 (3)	2 (2.3)	NS	Remote hypercholesterolemia (%)	65 (24)	19 (22)	NS	Cardiovascular morbidity (%)	16 (6)	1 (1)	NS	survey based on a standard questionnaire (15), (2) BP, weight, and height measurements, (3) laboratory tests: total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, glucose, uric acid, and creatinine in a 12-h-fast blood sample and (4) a dip-stick urine analysis. Hypertension was considered when previously diagnosed or when systolic BP was >140 mm Hg and/or diastolic BP was >90 mm Hg. Diabetes was considered when previously diagnosed or when the glucose level was ≥140 mg/dL (7.7 mmol/L) on two separate occasions. Hypercholesterolemia was defined as a total cholesterol level ≥240 mg/dL (6.2 mmol/L). The term “cardiovascular morbidity” included coronary heart disease (angina pectoris and/or myocardial infarction), congestive heart failure, cerebrovascular disease, and peripheral vascular disease. Selective loss to follow up: The study group of 634 women was reduced to 476 cases (5 deaths and 153 inadequate addresses). Additional efforts to improve compliance (phone calls, death register consultation, and hospital record searches) were not successful. Two hundred seventy-three women (57%) agreed to reevaluation. The control group was reduced to 226 women mainly because of inadequate addresses and 86 (38%) completed the evaluation. Identification confounders and correction in analysis: Yes, but not described for which confounders Funding: Not reported.
	WHOLE GROUP (N = 634) N (%)	REVALUATION GROUP (N = 273) N (%)	p-VALUE																																																																										
HYPERTENSION TYPE																																																																													
Gestational hypertension	240 (38)	111 (41)	NS ^a																																																																										
Preeclampsia	189 (30)	80 (29)	NS																																																																										
Eclampsia	39 (6)	14 (5)	NS																																																																										
Chronic hypertension	75 (12)	30 (11)	NS																																																																										
Superimposed preeclampsia ^b	40 (6)	21 (8)	NS																																																																										
Unclassifiable	51 (8)	17 (6)	NS																																																																										
VARIABLE	CASES (N = 273)	CONTROLS (N = 86)	p-VALUE																																																																										
Age (years)	42.9 ± 8.2	42.3 ± 7.5	NS ^a																																																																										
Nulliparous (%)	137 (50)	44 (51)	NS																																																																										
Follow-up time (years)	13.6 ± 5	16.2 ± 5	<0.001																																																																										
Body mass index (kg/m ²)	30.3 ± 6	26.5 ± 5	<0.001																																																																										
Remote mean BP (mm Hg) ^b	104.0 ± 13	93.7 ± 13	<0.001																																																																										
Remote hypertension (%)	149 (55)	12 (14)	<0.001 ^c																																																																										
Remote diabetes (%)	9 (3)	2 (2.3)	NS																																																																										
Remote hypercholesterolemia (%)	65 (24)	19 (22)	NS																																																																										
Cardiovascular morbidity (%)	16 (6)	1 (1)	NS																																																																										

						Table 4. Characteristics of Women with Past Pregnancy-Induced Hypertension (Cases) and with Normotensive Pregnancies (Controls), Long-Term Differences <table><thead><tr><th>VARIABLE</th><th>CASES (N = 273)</th><th>CONTROLS (N = 86)</th><th>p-VALUE</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (years)</td><td>41.9 ± 8.1</td><td>42.3 ± 7.5</td><td>NS^a</td></tr><tr><td>Nulliparous (%)</td><td>117 (57)</td><td>44 (51)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Follow-up time (years)</td><td>13.7 ± 5.1</td><td>16.2 ± 5</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Body mass index (kg/m²)</td><td>29.8 ± 6.1</td><td>26.5 ± 5</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Remote mean BP (mm Hg)^b</td><td>102.7 ± 13</td><td>93.7 ± 13</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Remote hypertension (%)</td><td>92 (45)</td><td>12 (14)</td><td><0.001^c</td></tr><tr><td>Remote diabetes (%)</td><td>4 (1.9)</td><td>2 (2.3)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Remote hypercholesterolemia (%)</td><td>45 (22)</td><td>19 (22)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Cardiovascular morbidity (%)</td><td>7 (3.4)</td><td>1 (1)</td><td>NS</td></tr></tbody></table> Note: Pregnancy-induced hypertension included gestational hypertension, preeclampsia and eclampsia. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation. ^a NS means difference not significant. ^b Mean BP is the sum of one-third the systolic BP plus two-thirds the diastolic BP. ^c Adjusted OR = 5.1; 95% CI = 2.4–10.8; <i>p</i> < 0.001. Figure 1. Long-term hypertension prevalence in the different types of pregnancy-induced hypertension and normotensive pregnancies. OR gestational normotensives = 7.2; 95% CI = 3.5–14.8; <i>p</i> < 0.001. OR preeclampsia normotensives = 3.7; 95% CI = 1.7–7.9; <i>p</i> < 0.001. OR eclampsia normotensives = 1.0; 95% CI = 0.2–5.2; <i>p</i> not significant.	VARIABLE	CASES (N = 273)	CONTROLS (N = 86)	p-VALUE	Age (years)	41.9 ± 8.1	42.3 ± 7.5	NS ^a	Nulliparous (%)	117 (57)	44 (51)	NS	Follow-up time (years)	13.7 ± 5.1	16.2 ± 5	<0.001	Body mass index (kg/m ²)	29.8 ± 6.1	26.5 ± 5	<0.001	Remote mean BP (mm Hg) ^b	102.7 ± 13	93.7 ± 13	<0.001	Remote hypertension (%)	92 (45)	12 (14)	<0.001 ^c	Remote diabetes (%)	4 (1.9)	2 (2.3)	NS	Remote hypercholesterolemia (%)	45 (22)	19 (22)	NS	Cardiovascular morbidity (%)	7 (3.4)	1 (1)	NS
VARIABLE	CASES (N = 273)	CONTROLS (N = 86)	p-VALUE																																											
Age (years)	41.9 ± 8.1	42.3 ± 7.5	NS ^a																																											
Nulliparous (%)	117 (57)	44 (51)	NS																																											
Follow-up time (years)	13.7 ± 5.1	16.2 ± 5	<0.001																																											
Body mass index (kg/m ²)	29.8 ± 6.1	26.5 ± 5	<0.001																																											
Remote mean BP (mm Hg) ^b	102.7 ± 13	93.7 ± 13	<0.001																																											
Remote hypertension (%)	92 (45)	12 (14)	<0.001 ^c																																											
Remote diabetes (%)	4 (1.9)	2 (2.3)	NS																																											
Remote hypercholesterolemia (%)	45 (22)	19 (22)	NS																																											
Cardiovascular morbidity (%)	7 (3.4)	1 (1)	NS																																											
Mongraw 2010	Design Cohort study N = 14 403 Country USA	Aim of the study: This study prospectively investigates the contribution of pregnancy complications and other reproductive age risk factors on the risk of subsequent cardiovascular disease death. Inclusion criteria - women participating in the Child Health	Determinant PE N = 481	Controls No PE N = 13 922	Primary outcomes: CVD mortality Secondary outcomes: Follow up: 37 years	Primary outcomes: Table 3. CVD Death Hazard Ratios by Gestational Timing <table><thead><tr><th>Model Risk Group</th><th>Hazard Ratio</th><th>CI</th><th>Deaths</th><th>Person-Years</th></tr></thead><tbody><tr><td>PE ≤34 wk gestation</td><td>9.54</td><td>4.50 to 20.26</td><td>7</td><td>1531</td></tr><tr><td>PE >34 wk gestation</td><td>2.08</td><td>1.26 to 3.44</td><td>17</td><td>11 999</td></tr><tr><td>No PE</td><td>1.0</td><td>...</td><td>242</td><td>394 596</td></tr></tbody></table>	Model Risk Group	Hazard Ratio	CI	Deaths	Person-Years	PE ≤34 wk gestation	9.54	4.50 to 20.26	7	1531	PE >34 wk gestation	2.08	1.26 to 3.44	17	11 999	No PE	1.0	...	242	394 596	Clearly defined groups: Proteinuria is defined as a reading of +1 (0.5% or 300 mg/24 hours) on a urine dipstick. PE is defined as either of the following occurring after 20 weeks of gestation: ≥2 blood pressure readings ≥140/90 mm Hg and proteinuria or ≥2 systolic readings ≥140 mm Hg or ≥2 diastolic readings of ≥90 mm Hg and proteinuria. Preexisting hypertension was defined as ≥1 blood pressure reading of ≥140/90 mm Hg before 20 weeks of pregnancy or doctor-diagnosed hypertension from the medical chart. Gestational hypertension was defined as +1 blood pressure reading of ≥140/90 mm Hg																			
Model Risk Group	Hazard Ratio	CI	Deaths	Person-Years																																										
PE ≤34 wk gestation	9.54	4.50 to 20.26	7	1531																																										
PE >34 wk gestation	2.08	1.26 to 3.44	17	11 999																																										
No PE	1.0	...	242	394 596																																										

		and Development Studies pregnancy cohort drawn from the Kaiser Permanente Health Plan in California with nonmissing parity and no previously diagnosed heart conditions Exclusion criteria - multiple birth pregnancies and pregnancies missing on parity. We also excluded all of the pregnancies that ended in abortion or fetal death before 20 weeks' gestation and women with pre-existing heart conditions diagnosed before enrollment.				Table 1. Unadjusted Rates of CVD Death by Baseline Characteristics and Reproductive Factors <table><tr><th>Study Variable</th><th>Mean (SD)</th><th>Cases</th><th>Person-Years</th><th>Incidence Rate per 100 000</th><th>95% CI</th></tr><tr><td colspan="6">Maternal race*</td></tr><tr><td>White</td><td>...</td><td>146</td><td>266 796</td><td>54.72</td><td>46.21 to 64.35</td></tr><tr><td>Black</td><td>...</td><td>96</td><td>98 001</td><td>98.00</td><td>79.35 to 119.61</td></tr><tr><td>Latino/Hispanic</td><td>...</td><td>5</td><td>11 515</td><td>43.42</td><td>14.10 to 101.30</td></tr><tr><td>Asian</td><td>...</td><td>5</td><td>15 862</td><td>31.52</td><td>10.24 to 73.54</td></tr><tr><td>Other</td><td>...</td><td>10</td><td>10 751</td><td>93.01</td><td>44.61 to 170.99</td></tr><tr><td colspan="6">Maternal smoking*</td></tr><tr><td>Never</td><td>...</td><td>91</td><td>163 315</td><td>55.72</td><td>44.87 to 68.41</td></tr><tr><td>Previous</td><td>...</td><td>21</td><td>58 666</td><td>35.80</td><td>22.16 to 54.71</td></tr><tr><td>Current</td><td>...</td><td>117</td><td>121 481</td><td>96.31</td><td>79.66 to 115.42</td></tr><tr><td colspan="6">Parity (previous pregnancies)*</td></tr><tr><td>No previous pregnancy</td><td>...</td><td>56</td><td>157 822</td><td>35.48</td><td>26.80 to 46.08</td></tr><tr><td>1 previous pregnancy</td><td>...</td><td>41</td><td>96 398</td><td>42.53</td><td>30.52 to 57.70</td></tr><tr><td>≥2 previous pregnancies</td><td>...</td><td>169</td><td>153 906</td><td>109.81</td><td>93.88 to 127.66</td></tr><tr><td colspan="6">Maternal education*</td></tr><tr><td>Did not complete high school</td><td>...</td><td>162</td><td>291 506</td><td>55.57</td><td>47.35 to 64.82</td></tr><tr><td>Completed high school</td><td>...</td><td>72</td><td>60 167</td><td>119.67</td><td>93.64 to 150.68</td></tr><tr><td colspan="6">Annual family income, \$*</td></tr><tr><td><5000</td><td>...</td><td>29</td><td>52 251</td><td>55.50</td><td>37.17 to 79.70</td></tr><tr><td>5000 to 8999</td><td>...</td><td>122</td><td>154 285</td><td>79.07</td><td>65.67 to 94.41</td></tr><tr><td>>9000</td><td>...</td><td>44</td><td>82 714</td><td>53.20</td><td>38.65 to 71.41</td></tr><tr><td colspan="6">Maternal age, y*</td></tr><tr><td>First quartile (<20)</td><td>19.88 (1.79)</td><td>34</td><td>110 623</td><td>30.74</td><td>21.29 to 42.95</td></tr><tr><td>Second quartile (20 to 26)</td><td>24.47 (1.13)</td><td>40</td><td>100 296</td><td>39.88</td><td>28.49 to 54.30</td></tr><tr><td>Third quartile (26 to 31)</td><td>28.78 (1.40)</td><td>53</td><td>95 865</td><td>55.29</td><td>41.42 to 72.31</td></tr><tr><td>Fourth quartile (≥31)</td><td>35.95 (3.18)</td><td>138</td><td>99 732</td><td>138.37</td><td>116.26 to 163.46</td></tr><tr><td colspan="6">Body mass index, kg/m^{2a}</td></tr><tr><td>First quartile (<19.81)</td><td>18.66 (0.93)</td><td>29</td><td>77 788</td><td>37.28</td><td>24.97 to 53.54</td></tr><tr><td>Second quartile (19.82 to 21.29)</td><td>20.58 (0.41)</td><td>29</td><td>79 054</td><td>36.68</td><td>24.57 to 52.68</td></tr><tr><td>Third quartile (21.30 to 23.16)</td><td>22.11 (0.52)</td><td>35</td><td>74 153</td><td>47.20</td><td>32.88 to 65.64</td></tr><tr><td>Fourth quartile (≥23.16)</td><td>26.39 (3.41)</td><td>112</td><td>78 756</td><td>142.21</td><td>117.11 to 171.09</td></tr><tr><td colspan="6">Pre-existing hypertension†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>228</td><td>397 924</td><td>57.30</td><td>50.10 to 65.24</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>38</td><td>10 202</td><td>372.48</td><td>263.72 to 510.90</td></tr><tr><td colspan="6">Gestational hypertension†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>222</td><td>345 281</td><td>64.30</td><td>56.12 to 73.30</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>44</td><td>62 845</td><td>70.01</td><td>50.88 to 93.98</td></tr><tr><td colspan="6">IUGR infant†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>227</td><td>362 525</td><td>62.62</td><td>54.74 to 71.31</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>39</td><td>45 601</td><td>85.52</td><td>60.82 to 116.90</td></tr><tr><td colspan="6">Pre-existing diabetes mellitus†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>260</td><td>404 777</td><td>64.23</td><td>56.66 to 72.53</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>6</td><td>3280</td><td>182.93</td><td>67.16 to 397.72</td></tr><tr><td colspan="6">PE pregnancy†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>242</td><td>394 596</td><td>61.33</td><td>53.85 to 69.56</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>24</td><td>13 530</td><td>177.38</td><td>113.69 to 263.82</td></tr><tr><td colspan="6">Gestational timing of PE†</td></tr><tr><td>No PE</td><td>...</td><td>242</td><td>394 596</td><td>61.33</td><td>53.85 to 69.56</td></tr><tr><td>PE after 34 wk</td><td>...</td><td>17</td><td>11 999</td><td>141.68</td><td>82.55 to 226.74</td></tr><tr><td>PE by 34 wk</td><td>...</td><td>7</td><td>1531</td><td>457.22</td><td>184.02 to 939.76</td></tr></table> *Variables represent subject characteristics recorded at study enrollment and do not reflect changes over the follow-up period. †Variables were recorded as ever occurring in a CHDS observed pregnancy or never occurring in a CHDS observed pregnancy.	Study Variable	Mean (SD)	Cases	Person-Years	Incidence Rate per 100 000	95% CI	Maternal race*						White	...	146	266 796	54.72	46.21 to 64.35	Black	...	96	98 001	98.00	79.35 to 119.61	Latino/Hispanic	...	5	11 515	43.42	14.10 to 101.30	Asian	...	5	15 862	31.52	10.24 to 73.54	Other	...	10	10 751	93.01	44.61 to 170.99	Maternal smoking*						Never	...	91	163 315	55.72	44.87 to 68.41	Previous	...	21	58 666	35.80	22.16 to 54.71	Current	...	117	121 481	96.31	79.66 to 115.42	Parity (previous pregnancies)*						No previous pregnancy	...	56	157 822	35.48	26.80 to 46.08	1 previous pregnancy	...	41	96 398	42.53	30.52 to 57.70	≥2 previous pregnancies	...	169	153 906	109.81	93.88 to 127.66	Maternal education*						Did not complete high school	...	162	291 506	55.57	47.35 to 64.82	Completed high school	...	72	60 167	119.67	93.64 to 150.68	Annual family income, \$*						<5000	...	29	52 251	55.50	37.17 to 79.70	5000 to 8999	...	122	154 285	79.07	65.67 to 94.41	>9000	...	44	82 714	53.20	38.65 to 71.41	Maternal age, y*						First quartile (<20)	19.88 (1.79)	34	110 623	30.74	21.29 to 42.95	Second quartile (20 to 26)	24.47 (1.13)	40	100 296	39.88	28.49 to 54.30	Third quartile (26 to 31)	28.78 (1.40)	53	95 865	55.29	41.42 to 72.31	Fourth quartile (≥31)	35.95 (3.18)	138	99 732	138.37	116.26 to 163.46	Body mass index, kg/m^{2a}						First quartile (<19.81)	18.66 (0.93)	29	77 788	37.28	24.97 to 53.54	Second quartile (19.82 to 21.29)	20.58 (0.41)	29	79 054	36.68	24.57 to 52.68	Third quartile (21.30 to 23.16)	22.11 (0.52)	35	74 153	47.20	32.88 to 65.64	Fourth quartile (≥23.16)	26.39 (3.41)	112	78 756	142.21	117.11 to 171.09	Pre-existing hypertension†						Absent	...	228	397 924	57.30	50.10 to 65.24	Present	...	38	10 202	372.48	263.72 to 510.90	Gestational hypertension†						Absent	...	222	345 281	64.30	56.12 to 73.30	Present	...	44	62 845	70.01	50.88 to 93.98	IUGR infant†						Absent	...	227	362 525	62.62	54.74 to 71.31	Present	...	39	45 601	85.52	60.82 to 116.90	Pre-existing diabetes mellitus†						Absent	...	260	404 777	64.23	56.66 to 72.53	Present	...	6	3280	182.93	67.16 to 397.72	PE pregnancy†						Absent	...	242	394 596	61.33	53.85 to 69.56	Present	...	24	13 530	177.38	113.69 to 263.82	Gestational timing of PE†						No PE	...	242	394 596	61.33	53.85 to 69.56	PE after 34 wk	...	17	11 999	141.68	82.55 to 226.74	PE by 34 wk	...	7	1531	457.22	184.02 to 939.76	that developed after the 20th week of pregnancy and not accompanied by proteinuria. Early onset PE was defined as onset of PE before 34 weeks of gestation. IUGR was defined as below the 10th percentile of $\bar{z}$ scores in birth weight by sex and gestational age for the CHDS distribution. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Cardiovascular disease death was determined by linkage with the California Department of Vital Statistics. CVD death, including the following: 420.1 for ICD-7; 410 and 412 for ICD-8; 410, 411, 414, and 429 for ICD-9, and I21 to I25 for ICD-10. Selective loss to follow up: Not included in analysis Identification confounders and correction in analysis: Yes, not well described (The full model was constructed using all of the variables of interest that were either independently significant and/or confounders to the 10% level after mutual adjustment) Funding: This project was made possible by funding from the National Institutes of Health (grant N01 DK63422).
Study Variable	Mean (SD)	Cases	Person-Years	Incidence Rate per 100 000	95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Maternal race*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
White	...	146	266 796	54.72	46.21 to 64.35																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Black	...	96	98 001	98.00	79.35 to 119.61																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Latino/Hispanic	...	5	11 515	43.42	14.10 to 101.30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Asian	...	5	15 862	31.52	10.24 to 73.54																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Other	...	10	10 751	93.01	44.61 to 170.99																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Maternal smoking*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Never	...	91	163 315	55.72	44.87 to 68.41																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Previous	...	21	58 666	35.80	22.16 to 54.71																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Current	...	117	121 481	96.31	79.66 to 115.42																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Parity (previous pregnancies)*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
No previous pregnancy	...	56	157 822	35.48	26.80 to 46.08																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1 previous pregnancy	...	41	96 398	42.53	30.52 to 57.70																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
≥2 previous pregnancies	...	169	153 906	109.81	93.88 to 127.66																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Maternal education*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Did not complete high school	...	162	291 506	55.57	47.35 to 64.82																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Completed high school	...	72	60 167	119.67	93.64 to 150.68																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Annual family income, \$*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
<5000	...	29	52 251	55.50	37.17 to 79.70																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5000 to 8999	...	122	154 285	79.07	65.67 to 94.41																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
>9000	...	44	82 714	53.20	38.65 to 71.41																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Maternal age, y*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
First quartile (<20)	19.88 (1.79)	34	110 623	30.74	21.29 to 42.95																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Second quartile (20 to 26)	24.47 (1.13)	40	100 296	39.88	28.49 to 54.30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Third quartile (26 to 31)	28.78 (1.40)	53	95 865	55.29	41.42 to 72.31																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Fourth quartile (≥31)	35.95 (3.18)	138	99 732	138.37	116.26 to 163.46																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Body mass index, kg/m^{2a}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
First quartile (<19.81)	18.66 (0.93)	29	77 788	37.28	24.97 to 53.54																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Second quartile (19.82 to 21.29)	20.58 (0.41)	29	79 054	36.68	24.57 to 52.68																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Third quartile (21.30 to 23.16)	22.11 (0.52)	35	74 153	47.20	32.88 to 65.64																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Fourth quartile (≥23.16)	26.39 (3.41)	112	78 756	142.21	117.11 to 171.09																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Pre-existing hypertension†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Absent	...	228	397 924	57.30	50.10 to 65.24																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Present	...	38	10 202	372.48	263.72 to 510.90																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Gestational hypertension†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Absent	...	222	345 281	64.30	56.12 to 73.30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Present	...	44	62 845	70.01	50.88 to 93.98																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
IUGR infant†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Absent	...	227	362 525	62.62	54.74 to 71.31																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Present	...	39	45 601	85.52	60.82 to 116.90																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Pre-existing diabetes mellitus†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Absent	...	260	404 777	64.23	56.66 to 72.53																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Present	...	6	3280	182.93	67.16 to 397.72																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
PE pregnancy†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Absent	...	242	394 596	61.33	53.85 to 69.56																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Present	...	24	13 530	177.38	113.69 to 263.82																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Gestational timing of PE†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
No PE	...	242	394 596	61.33	53.85 to 69.56																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
PE after 34 wk	...	17	11 999	141.68	82.55 to 226.74																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
PE by 34 wk	...	7	1531	457.22	184.02 to 939.76																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

						<table><tr><th colspan="4">Table 2. Associations of Pregnancy Conditions With CVD Death</th></tr><tr><th>Model No.</th><th>Variable*</th><th>Hazard Ratio</th><th>95% CI</th></tr><tr><td colspan="4">Univariate†</td></tr><tr><td>1</td><td>Ever had a PE pregnancy</td><td>2.73</td><td>1.78 to 4.18</td></tr><tr><td>2</td><td>Ever had an IUGR child</td><td>1.44</td><td>1.03 to 2.03</td></tr><tr><td>3</td><td>Ever had pre-existing hypertension</td><td>6.17</td><td>4.34 to 8.77</td></tr><tr><td>4</td><td>Age at enrollment, y</td><td>1.11</td><td>1.09 to 1.13</td></tr><tr><td>5</td><td>Body mass index at enrollment, kg/m²</td><td>1.16</td><td>1.13 to 1.19</td></tr><tr><td>6</td><td>Current smoking at enrollment</td><td>1.31</td><td>1.14 to 1.51</td></tr><tr><td colspan="4">Multivariate</td></tr><tr><td>7‡</td><td>Ever had a PE pregnancy</td><td>2.14</td><td>1.29 to 3.57</td></tr><tr><td></td><td>Ever had an IUGR child</td><td>1.68</td><td>1.12 to 2.52</td></tr><tr><td></td><td>Ever had pre-existing hypertension</td><td>2.20</td><td>1.36 to 3.57</td></tr><tr><td></td><td>Age at enrollment, y</td><td>1.10</td><td>1.07 to 1.12</td></tr><tr><td></td><td>Body mass index at enrollment, kg/m²</td><td>1.14</td><td>1.11 to 1.17</td></tr><tr><td></td><td>Current smoking at enrollment</td><td>1.55</td><td>1.31 to 1.82</td></tr><tr><td colspan="4">*Variables beginning "Ever had" were recorded as ever occurring in a CHDS observed pregnancy or never occurring in a CHDS observed pregnancy.</td></tr><tr><td colspan="4">†Univariate models are unadjusted and may be based on different sample sizes because of missing values (age: n=14 170; body mass index: n=10 828; current smoking: n=11 697; all others: n=14 320).</td></tr><tr><td colspan="4">‡Full model contains variables that were either independently significant and/or confounders to the 10% level after mutual adjustment. The full model includes 9491 women.</td></tr><tr><td colspan="4">The increased risk of CVD death with PE remains even after adjusting for other known risk factors, including preexisting hypertension and delivering an IUGR infant.</td></tr></table>	Table 2. Associations of Pregnancy Conditions With CVD Death				Model No.	Variable*	Hazard Ratio	95% CI	Univariate†				1	Ever had a PE pregnancy	2.73	1.78 to 4.18	2	Ever had an IUGR child	1.44	1.03 to 2.03	3	Ever had pre-existing hypertension	6.17	4.34 to 8.77	4	Age at enrollment, y	1.11	1.09 to 1.13	5	Body mass index at enrollment, kg/m ²	1.16	1.13 to 1.19	6	Current smoking at enrollment	1.31	1.14 to 1.51	Multivariate				7‡	Ever had a PE pregnancy	2.14	1.29 to 3.57		Ever had an IUGR child	1.68	1.12 to 2.52		Ever had pre-existing hypertension	2.20	1.36 to 3.57		Age at enrollment, y	1.10	1.07 to 1.12		Body mass index at enrollment, kg/m ²	1.14	1.11 to 1.17		Current smoking at enrollment	1.55	1.31 to 1.82	*Variables beginning "Ever had" were recorded as ever occurring in a CHDS observed pregnancy or never occurring in a CHDS observed pregnancy.				†Univariate models are unadjusted and may be based on different sample sizes because of missing values (age: n=14 170; body mass index: n=10 828; current smoking: n=11 697; all others: n=14 320).				‡Full model contains variables that were either independently significant and/or confounders to the 10% level after mutual adjustment. The full model includes 9491 women.				The increased risk of CVD death with PE remains even after adjusting for other known risk factors, including preexisting hypertension and delivering an IUGR infant.				
Table 2. Associations of Pregnancy Conditions With CVD Death																																																																																							
Model No.	Variable*	Hazard Ratio	95% CI																																																																																				
Univariate†																																																																																							
1	Ever had a PE pregnancy	2.73	1.78 to 4.18																																																																																				
2	Ever had an IUGR child	1.44	1.03 to 2.03																																																																																				
3	Ever had pre-existing hypertension	6.17	4.34 to 8.77																																																																																				
4	Age at enrollment, y	1.11	1.09 to 1.13																																																																																				
5	Body mass index at enrollment, kg/m ²	1.16	1.13 to 1.19																																																																																				
6	Current smoking at enrollment	1.31	1.14 to 1.51																																																																																				
Multivariate																																																																																							
7‡	Ever had a PE pregnancy	2.14	1.29 to 3.57																																																																																				
	Ever had an IUGR child	1.68	1.12 to 2.52																																																																																				
	Ever had pre-existing hypertension	2.20	1.36 to 3.57																																																																																				
	Age at enrollment, y	1.10	1.07 to 1.12																																																																																				
	Body mass index at enrollment, kg/m ²	1.14	1.11 to 1.17																																																																																				
	Current smoking at enrollment	1.55	1.31 to 1.82																																																																																				
*Variables beginning "Ever had" were recorded as ever occurring in a CHDS observed pregnancy or never occurring in a CHDS observed pregnancy.																																																																																							
†Univariate models are unadjusted and may be based on different sample sizes because of missing values (age: n=14 170; body mass index: n=10 828; current smoking: n=11 697; all others: n=14 320).																																																																																							
‡Full model contains variables that were either independently significant and/or confounders to the 10% level after mutual adjustment. The full model includes 9491 women.																																																																																							
The increased risk of CVD death with PE remains even after adjusting for other known risk factors, including preexisting hypertension and delivering an IUGR infant.																																																																																							
Nisell 1995	Design Case-control study N = 138 Country Sweden	Aim of the study: To assess the occurrence of chronic hypertension and renal disorder after gestations complicated by pregnancy induced hypertension or preeclampsia and to define background factors and laboratory analyses at follow up examination which discriminate between women who remain normotensive and	Determinant PIH N = 49 PE N = 45	Controls Normotensive pregnancy N = 44	Primary outcomes: Hypertension Secondary outcomes: Follow up: 7 years	Primary outcomes: Table 1. Clinical features. Values are given as mean (SE) or frequency (%). BMI = body mass index. <table><tr><th></th><th>PIH (n = 49)</th><th>Pre-eclampsia (n = 45)</th><th>Controls (n = 44)</th><th>P</th></tr><tr><td>Age (years)*</td><td>30 (1)</td><td>29 (1)</td><td>30 (1)</td><td>0.34</td></tr><tr><td>Nulliparity (%)*</td><td>45</td><td>67</td><td>47</td><td>0.06</td></tr><tr><td>Weight (kg)*</td><td>83 (2)</td><td>76 (2)</td><td>73 (2)</td><td>0.003</td></tr><tr><td>Weight at follow up (kg)</td><td>70 (2)</td><td>63 (2)</td><td>62 (2)</td><td>0.012</td></tr><tr><td>BMI at follow up</td><td>25.4 (0.7)</td><td>23.2 (0.9)</td><td>23.1 (0.6)</td><td>0.029</td></tr></table> * At index pregnancy 1986.		PIH (n = 49)	Pre-eclampsia (n = 45)	Controls (n = 44)	P	Age (years)*	30 (1)	29 (1)	30 (1)	0.34	Nulliparity (%)*	45	67	47	0.06	Weight (kg)*	83 (2)	76 (2)	73 (2)	0.003	Weight at follow up (kg)	70 (2)	63 (2)	62 (2)	0.012	BMI at follow up	25.4 (0.7)	23.2 (0.9)	23.1 (0.6)	0.029	Clearly defined groups: Yes, mild PE was defined as blood pressure was 140/90-160/110 mmHg and urinary protein excretion measured 0.3-3 g/24 h after 20 weeks of pregnancy. Severe PE was defined as blood pressure above 160/110 mmHg and/or proteinuria exceeded 3g/24h. PIH was defined as blood pressure ≥ 140/90 mmHg in the absence of proteinuria after 20 weeks of gestation. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately:																																																		
	PIH (n = 49)	Pre-eclampsia (n = 45)	Controls (n = 44)	P																																																																																			
Age (years)*	30 (1)	29 (1)	30 (1)	0.34																																																																																			
Nulliparity (%)*	45	67	47	0.06																																																																																			
Weight (kg)*	83 (2)	76 (2)	73 (2)	0.003																																																																																			
Weight at follow up (kg)	70 (2)	63 (2)	62 (2)	0.012																																																																																			
BMI at follow up	25.4 (0.7)	23.2 (0.9)	23.1 (0.6)	0.029																																																																																			

		those who develop hypertension Inclusion criteria - women whose gestation were complicated by PIH and PE during 1986 and delivered at the Huddinge University Hospital - controls: women who experienced a normal pregnancy during 1986 → randomly selected from women delivered on the same day as those with PE an PIH Exclusion criteria - chronic cardiovascular, renal or endocrinologic disease				Table 2. Blood pressure, blood and urine analyses at follow up. Values are given as mean (SE) or frequency (%). SBP = systolic blood pressure. DBP = diastolic blood pressure. EER = erythrocyte excretion rate. <table><tr><th></th><th>PIH (n = 49)</th><th>Pre-eclampsia (n = 45)</th><th>Controls (n = 44)</th><th>P</th></tr><tr><td>SBP (mmHg)</td><td>124 (2)</td><td>116 (1)</td><td>109 (1)</td><td>0.0001</td></tr><tr><td>DBP (mmHg)</td><td>85 (1)</td><td>81 (1)</td><td>75 (1)</td><td>0.0001</td></tr><tr><td>Hypertension at follow up (%)</td><td>37</td><td>20</td><td>2</td><td>0.0002</td></tr><tr><td>Microalbuminuria (%)</td><td>14</td><td>20</td><td>2</td><td>0.034</td></tr><tr><td>EER (cells/min)*</td><td>4200 (520–12200)</td><td>2000 (100–19420)</td><td>1200 (200–9780)</td><td>0.055</td></tr><tr><td>Creatinine (μmol/l)**</td><td>73 (1)</td><td>75 (1)</td><td>77 (1)</td><td>0.14</td></tr><tr><td>Urea (mmol/l)**</td><td>4.6 (0.2)</td><td>4.3 (0.1)</td><td>4.5 (0.2)</td><td>0.60</td></tr><tr><td>Uric acid (μmol/l)**</td><td>247 (6)</td><td>255 (8)</td><td>246 (7)</td><td>0.56</td></tr><tr><td>Calcium (mmol/l)**</td><td>2.41 (0.02)</td><td>2.40 (0.01)</td><td>2.32 (0.01)</td><td>0.0001</td></tr></table> * Median, 10th and 90th centiles within parentheses. ** Plasma concentrations. Table 3. Comparison between women with (n = 27) and without (n = 67) hypertension at follow up with regard to plausible risk factors for hypertension and laboratory analyses at follow up. Only women with PIH or pre-eclampsia at index pregnancy are included. Mean (SE) or frequency (%). <table><tr><th></th><th>No hypertension</th><th>Hypertension</th><th>P</th></tr><tr><td>Age (yrs)*</td><td>29.2 (0.8)</td><td>30.6 (1.1)</td><td>0.31</td></tr><tr><td>Nulliparity (%)*</td><td>64</td><td>33</td><td>0.012</td></tr><tr><td>Gestational age (weeks)*</td><td>38.1 (0.3)</td><td>39.4 (0.2)</td><td>0.013</td></tr><tr><td>Intrauterine growth retardation (%)*</td><td>35</td><td>15</td><td>0.10</td></tr><tr><td>Pre-eclampsia/PIH (%)*</td><td>54/46</td><td>33/67</td><td>0.12</td></tr><tr><td>Body mass index at follow up</td><td>24.2 (0.7)</td><td>24.8 (1.1)</td><td>0.62</td></tr><tr><td>Smokers (%)</td><td>36</td><td>37</td><td>0.90</td></tr><tr><td>Creatinine (μmol/l)**</td><td>75 (1)</td><td>73 (2)</td><td>0.32</td></tr><tr><td>Urea (mmol/l)**</td><td>4.4 (0.1)</td><td>4.6 (0.2)</td><td>0.21</td></tr><tr><td>Uric acid (μmol/l)**</td><td>248 (6)</td><td>256 (9)</td><td>0.47</td></tr><tr><td>Calcium (mmol/l)**</td><td>2.39 (0.01)</td><td>2.42 (0.02)</td><td>0.25</td></tr><tr><td>Erythrocyte excretion rate (cells/min)***</td><td>3400 (100–14290)</td><td>3350 (530–23820)</td><td>0.38</td></tr><tr><td>Microalbuminuria (%)</td><td>10</td><td>33</td><td>0.018</td></tr></table> * At index pregnancy. ** Plasma concentrations. *** Median, 10th and 90th centile within parentheses.		PIH (n = 49)	Pre-eclampsia (n = 45)	Controls (n = 44)	P	SBP (mmHg)	124 (2)	116 (1)	109 (1)	0.0001	DBP (mmHg)	85 (1)	81 (1)	75 (1)	0.0001	Hypertension at follow up (%)	37	20	2	0.0002	Microalbuminuria (%)	14	20	2	0.034	EER (cells/min)*	4200 (520–12200)	2000 (100–19420)	1200 (200–9780)	0.055	Creatinine (μmol/l)**	73 (1)	75 (1)	77 (1)	0.14	Urea (mmol/l)**	4.6 (0.2)	4.3 (0.1)	4.5 (0.2)	0.60	Uric acid (μmol/l)**	247 (6)	255 (8)	246 (7)	0.56	Calcium (mmol/l)**	2.41 (0.02)	2.40 (0.01)	2.32 (0.01)	0.0001		No hypertension	Hypertension	P	Age (yrs)*	29.2 (0.8)	30.6 (1.1)	0.31	Nulliparity (%)*	64	33	0.012	Gestational age (weeks)*	38.1 (0.3)	39.4 (0.2)	0.013	Intrauterine growth retardation (%)*	35	15	0.10	Pre-eclampsia/PIH (%)*	54/46	33/67	0.12	Body mass index at follow up	24.2 (0.7)	24.8 (1.1)	0.62	Smokers (%)	36	37	0.90	Creatinine (μmol/l)**	75 (1)	73 (2)	0.32	Urea (mmol/l)**	4.4 (0.1)	4.6 (0.2)	0.21	Uric acid (μmol/l)**	248 (6)	256 (9)	0.47	Calcium (mmol/l)**	2.39 (0.01)	2.42 (0.02)	0.25	Erythrocyte excretion rate (cells/min)***	3400 (100–14290)	3350 (530–23820)	0.38	Microalbuminuria (%)	10	33	0.018
	PIH (n = 49)	Pre-eclampsia (n = 45)	Controls (n = 44)	P																																																																																																												
SBP (mmHg)	124 (2)	116 (1)	109 (1)	0.0001																																																																																																												
DBP (mmHg)	85 (1)	81 (1)	75 (1)	0.0001																																																																																																												
Hypertension at follow up (%)	37	20	2	0.0002																																																																																																												
Microalbuminuria (%)	14	20	2	0.034																																																																																																												
EER (cells/min)*	4200 (520–12200)	2000 (100–19420)	1200 (200–9780)	0.055																																																																																																												
Creatinine (μmol/l)**	73 (1)	75 (1)	77 (1)	0.14																																																																																																												
Urea (mmol/l)**	4.6 (0.2)	4.3 (0.1)	4.5 (0.2)	0.60																																																																																																												
Uric acid (μmol/l)**	247 (6)	255 (8)	246 (7)	0.56																																																																																																												
Calcium (mmol/l)**	2.41 (0.02)	2.40 (0.01)	2.32 (0.01)	0.0001																																																																																																												
	No hypertension	Hypertension	P																																																																																																													
Age (yrs)*	29.2 (0.8)	30.6 (1.1)	0.31																																																																																																													
Nulliparity (%)*	64	33	0.012																																																																																																													
Gestational age (weeks)*	38.1 (0.3)	39.4 (0.2)	0.013																																																																																																													
Intrauterine growth retardation (%)*	35	15	0.10																																																																																																													
Pre-eclampsia/PIH (%)*	54/46	33/67	0.12																																																																																																													
Body mass index at follow up	24.2 (0.7)	24.8 (1.1)	0.62																																																																																																													
Smokers (%)	36	37	0.90																																																																																																													
Creatinine (μmol/l)**	75 (1)	73 (2)	0.32																																																																																																													
Urea (mmol/l)**	4.4 (0.1)	4.6 (0.2)	0.21																																																																																																													
Uric acid (μmol/l)**	248 (6)	256 (9)	0.47																																																																																																													
Calcium (mmol/l)**	2.39 (0.01)	2.42 (0.02)	0.25																																																																																																													
Erythrocyte excretion rate (cells/min)***	3400 (100–14290)	3350 (530–23820)	0.38																																																																																																													
Microalbuminuria (%)	10	33	0.018																																																																																																													
North 1996	Design Case-control study N = 100 Country Samoa	Aim of the study: To compare the rate of microalbuminuria and hypertension in 50 Samoan women with past preeclampsia (cases) with 50 Samoan women who did not have past preeclampsia (controls). Inclusion criteria - women with a history of preeclampsia in their first pregnancy in an Samoan hospital between 1980 and 1993 - contols: Samoan women aged between 20 and 35 years, who had their first baby in New Zealand, who did not have preeclampsia with their first pregnancy, and who were neither currently pregnant or	Determinant PE N = 50	Controls No PE N = 50	Primary outcomes: HT Secondary outcomes: Follow up: 5 years (range 1-25 years)	Primary outcomes: only 1 (2%) of controls were currently hypertensive, 40% (20/50) of cases were hypertensive (P<0.O001), 6 of whom were receiving anti-hypertensive medication. Table 1. Patient Characteristics and Fetal Outcome in the Index Pregnancy <table><tr><th></th><th>Women with past preeclampsia (n=50)</th><th>Women without past preeclampsia (n=50)</th><th>Significance</th></tr><tr><td>Age at delivery (years)</td><td>24±5</td><td>24±3</td><td>ns</td></tr><tr><td>Systolic BP (mmHg) before 20 weeks</td><td>115±10 (n=39)</td><td>111±11 (n=27)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Diastolic BP (mmHg) before 20 weeks</td><td>70±8</td><td>71±8</td><td>ns</td></tr><tr><td>Max. systolic BP (mm Hg)</td><td>151±16</td><td>118±10</td><td>p<0.001</td></tr><tr><td>Max. diastolic BP (mmHg)</td><td>103±9</td><td>77±7</td><td>p<0.001</td></tr><tr><td>Fetal outcome</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Perinatal deaths</td><td>2</td><td>2</td><td>ns</td></tr><tr><td>Gestation (weeks)</td><td>38.6±2.3</td><td>40±2.4</td><td>p<0.01</td></tr><tr><td>Birth-weight (g)</td><td>2.975±704</td><td>3.341±462</td><td>p<0.01</td></tr><tr><td>Small for gestational age (<10th percentile)</td><td>10 (20%)</td><td>1 (2%)</td><td>p<0.05</td></tr></table> Data are means ± SD		Women with past preeclampsia (n=50)	Women without past preeclampsia (n=50)	Significance	Age at delivery (years)	24±5	24±3	ns	Systolic BP (mmHg) before 20 weeks	115±10 (n=39)	111±11 (n=27)	ns	Diastolic BP (mmHg) before 20 weeks	70±8	71±8	ns	Max. systolic BP (mm Hg)	151±16	118±10	p<0.001	Max. diastolic BP (mmHg)	103±9	77±7	p<0.001	Fetal outcome				Perinatal deaths	2	2	ns	Gestation (weeks)	38.6±2.3	40±2.4	p<0.01	Birth-weight (g)	2.975±704	3.341±462	p<0.01	Small for gestational age (<10th percentile)	10 (20%)	1 (2%)	p<0.05																																																														
	Women with past preeclampsia (n=50)	Women without past preeclampsia (n=50)	Significance																																																																																																													
Age at delivery (years)	24±5	24±3	ns																																																																																																													
Systolic BP (mmHg) before 20 weeks	115±10 (n=39)	111±11 (n=27)	ns																																																																																																													
Diastolic BP (mmHg) before 20 weeks	70±8	71±8	ns																																																																																																													
Max. systolic BP (mm Hg)	151±16	118±10	p<0.001																																																																																																													
Max. diastolic BP (mmHg)	103±9	77±7	p<0.001																																																																																																													
Fetal outcome																																																																																																																
Perinatal deaths	2	2	ns																																																																																																													
Gestation (weeks)	38.6±2.3	40±2.4	p<0.01																																																																																																													
Birth-weight (g)	2.975±704	3.341±462	p<0.01																																																																																																													
Small for gestational age (<10th percentile)	10 (20%)	1 (2%)	p<0.05																																																																																																													
					Women were considered to have chronic hypertension if they were on anti-hypertensive medication or if 2 diastolic readings with 15 min intervals ≥90 mmHg. Not clear if the blood samples were fasting. Selective loss to follow up: Of 134 women invited to participate in the study, 94 agreed to participate and 40 declined because of social reasons. Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Grants from the General Hospital Foundation, the Karlinska Institute and the Swedish Medical Research Council Clearly defined groups: Preeclampsia was defined as a blood pressure ≥140/90 mmHg after 20 weeks gestation, with an increase in diastolic blood pressure ≥15 mmHg, and proteinuria, 2+ or ≥0.3 g/24 hours. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Interviews with cases and controls were held by a medical research assistant and a Samoan link worker. Obstetric details were collated from the medical records. Hypertension at follow-up was diagnosed if the systolic blood pressure was greater than 140 mmHg and/or diastolic blood pressure greater than 90 mmHg. Selective loss to follow up: Of the 181 Samoan women fitting the criteria for preeclampsia, 111 had moved from their original address and were not able to be traced. Fifty of the 70 (71%) women contactable were included in the																																																																																																											

		known to have diabetes				<table><tr><th colspan="4">Table 2. Patient Characteristics at Follow-up Examination</th></tr><tr><th></th><th>Women with past preeclampsia (n=50)</th><th>Women without past preeclampsia (n=50)</th><th>Significance</th></tr><tr><td>Current age (years)</td><td>30±6</td><td>30±6</td><td>ns</td></tr><tr><td>Time between pregnancy and follow-up (years)</td><td>5 (1-17)</td><td>5 (1-25)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Systolic BP (mmHg)</td><td>127±17</td><td>117±11</td><td>p<0.001</td></tr><tr><td>Diastolic BP (mmHg)</td><td>85±13</td><td>73±9</td><td>p<0.001</td></tr><tr><td>Elevated urinary albumin: creatinine ratio</td><td>20 (40%)</td><td>9 (18%)</td><td>p<0.02</td></tr><tr><td>Microalbuminuria</td><td>20 (40%)</td><td>7 (14%)</td><td>p<0.01</td></tr><tr><td>Proteinuria</td><td>0</td><td>2 (4%)</td><td>ns</td></tr><tr><td>Urinary albumin:creatinine ratio (mg/mmol creatinine)</td><td>1.9 (1.0-6.0)</td><td>1.2 (0.9-2.1)</td><td>p<0.05</td></tr><tr><td>Serum creatinine (mmol/L)</td><td>0.08±0.01</td><td>0.08±0.01</td><td>ns</td></tr><tr><td>Serum fructosamine (mmol/L)</td><td>222±15</td><td>225±16</td><td>ns</td></tr><tr><td>Body mass index (kg/m²)</td><td>31.7±5.7</td><td>31.3±5.8</td><td>ns</td></tr><tr><td>Waist/hip ratio</td><td>0.86±0.06</td><td>0.83±0.07</td><td>p<0.05</td></tr><tr><td colspan="4">Data are means ± SD or median (interquartile range)</td></tr></table>	Table 2. Patient Characteristics at Follow-up Examination					Women with past preeclampsia (n=50)	Women without past preeclampsia (n=50)	Significance	Current age (years)	30±6	30±6	ns	Time between pregnancy and follow-up (years)	5 (1-17)	5 (1-25)	ns	Systolic BP (mmHg)	127±17	117±11	p<0.001	Diastolic BP (mmHg)	85±13	73±9	p<0.001	Elevated urinary albumin: creatinine ratio	20 (40%)	9 (18%)	p<0.02	Microalbuminuria	20 (40%)	7 (14%)	p<0.01	Proteinuria	0	2 (4%)	ns	Urinary albumin:creatinine ratio (mg/mmol creatinine)	1.9 (1.0-6.0)	1.2 (0.9-2.1)	p<0.05	Serum creatinine (mmol/L)	0.08±0.01	0.08±0.01	ns	Serum fructosamine (mmol/L)	222±15	225±16	ns	Body mass index (kg/m ²)	31.7±5.7	31.3±5.8	ns	Waist/hip ratio	0.86±0.06	0.83±0.07	p<0.05	Data are means ± SD or median (interquartile range)				study. The database identified 1 0 9 women to serve as controls. However, after the first mailing and telephone contacts, only 8 women were able to be contacted, 7 of whom were included in the study. The door to door visits identified 52 women eligible to serve as controls. Forty three participated, 1 refused to participate, and 8 were unavailable in spite of repeated contact.																								
Table 2. Patient Characteristics at Follow-up Examination																																																																																											
	Women with past preeclampsia (n=50)	Women without past preeclampsia (n=50)	Significance																																																																																								
Current age (years)	30±6	30±6	ns																																																																																								
Time between pregnancy and follow-up (years)	5 (1-17)	5 (1-25)	ns																																																																																								
Systolic BP (mmHg)	127±17	117±11	p<0.001																																																																																								
Diastolic BP (mmHg)	85±13	73±9	p<0.001																																																																																								
Elevated urinary albumin: creatinine ratio	20 (40%)	9 (18%)	p<0.02																																																																																								
Microalbuminuria	20 (40%)	7 (14%)	p<0.01																																																																																								
Proteinuria	0	2 (4%)	ns																																																																																								
Urinary albumin:creatinine ratio (mg/mmol creatinine)	1.9 (1.0-6.0)	1.2 (0.9-2.1)	p<0.05																																																																																								
Serum creatinine (mmol/L)	0.08±0.01	0.08±0.01	ns																																																																																								
Serum fructosamine (mmol/L)	222±15	225±16	ns																																																																																								
Body mass index (kg/m ²)	31.7±5.7	31.3±5.8	ns																																																																																								
Waist/hip ratio	0.86±0.06	0.83±0.07	p<0.05																																																																																								
Data are means ± SD or median (interquartile range)																																																																																											
		Exclusion criteria				Identification confounders and correction in analysis: No																																																																																					
						Funding: University of Auckland Research Fund																																																																																					
Portelinha 2010	Design Case-control study N = 150 Country Brasil and Portugal	Aim of the study: the evaluation of lipid profile and oxLDL plasma concentration several years after pregnancy to see if these women have any alteration of these parameters that may be linked to the risk of CVD in the future. Inclusion criteria - Women with a history of PE and women without medical complications (controls), at Hospital de São João, Hospital Geral de Santo António and Maternidade Júlio Dinis, Porto, Portugal - The control group consisted of women matched for age, who gave birth to the first child after an entirely normotensive	Determinant PE N = 90	Controls No PE N = 60	Primary outcomes: Lipids, blood pressure Secondary outcomes: Follow up: 6 years postpartum	Primary outcomes: Table 1: Demographic clinical characteristics of study population. <table><tr><th></th><th>Women with prior preeclampsia (n = 90)</th><th>Control women (n = 60)</th><th>p-value</th></tr><tr><td colspan="4">In association with pregnancy</td></tr><tr><td>Age (years)</td><td>28 (24-32)</td><td>28 (25-33)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Prepregnancy BMI (Kg/m²)</td><td>23.4 (21.4-26.8)</td><td>22.3 (20.5-24.6)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Gestational age at delivery (weeks)</td><td>35 (32.5-37.0)</td><td>39.0 (38.1-40.0)</td><td><0.001</td></tr><tr><td colspan="4">Type of delivery</td></tr><tr><td>Vaginal</td><td>27 (30%)</td><td>43 (71.2%)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Cesarean section</td><td>63 (70%)</td><td>17 (28%)</td><td></td></tr><tr><td>Infants birth weight (Kg)</td><td>2.274 ± 0.921</td><td>3.247 ± 0.524</td><td><0.001</td></tr><tr><td colspan="4">Data at recall</td></tr><tr><td>Age (years)</td><td>34 (31-39)</td><td>34 (31-40)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Years since delivery</td><td>6 (4-8)</td><td>6 (4-9)</td><td>NS</td></tr><tr><td>BMI (Kg/m²)</td><td>27.0 (23.6-29.3)</td><td>24.3 (22.4-27.7)</td><td>0.018</td></tr><tr><td>Waist-to-hip ratio</td><td>0.86 (0.80-0.91)</td><td>0.80 (0.76-0.85)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Smoking</td><td>11 (12.4%)</td><td>13 (21.7%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Alcohol consumption</td><td>5 (5.6%)</td><td>2 (3.3%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure (mm Hg)</td><td>134 (100-118)</td><td>120 (110-127)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure (mm Hg)</td><td>84 (74-96.5)</td><td>72.5 (65-80)</td><td><0.001</td></tr><tr><td colspan="4">Current medication</td></tr><tr><td>Anti-hypertensive</td><td>28 (31.5%)</td><td>2 (3.4%)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Contraception</td><td>40 (44.9%)</td><td>32 (53.3%)</td><td>NS</td></tr></table> Values are presented as mean ± SD; for data not normally distributed, we used median (25 th to 75 th centiles).		Women with prior preeclampsia (n = 90)	Control women (n = 60)	p-value	In association with pregnancy				Age (years)	28 (24-32)	28 (25-33)	NS	Prepregnancy BMI (Kg/m ²)	23.4 (21.4-26.8)	22.3 (20.5-24.6)	NS	Gestational age at delivery (weeks)	35 (32.5-37.0)	39.0 (38.1-40.0)	<0.001	Type of delivery				Vaginal	27 (30%)	43 (71.2%)	<0.001	Cesarean section	63 (70%)	17 (28%)		Infants birth weight (Kg)	2.274 ± 0.921	3.247 ± 0.524	<0.001	Data at recall				Age (years)	34 (31-39)	34 (31-40)	NS	Years since delivery	6 (4-8)	6 (4-9)	NS	BMI (Kg/m ²)	27.0 (23.6-29.3)	24.3 (22.4-27.7)	0.018	Waist-to-hip ratio	0.86 (0.80-0.91)	0.80 (0.76-0.85)	<0.001	Smoking	11 (12.4%)	13 (21.7%)	NS	Alcohol consumption	5 (5.6%)	2 (3.3%)	NS	Systolic blood pressure (mm Hg)	134 (100-118)	120 (110-127)	<0.001	Diastolic blood pressure (mm Hg)	84 (74-96.5)	72.5 (65-80)	<0.001	Current medication				Anti-hypertensive	28 (31.5%)	2 (3.4%)	<0.001	Contraception	40 (44.9%)	32 (53.3%)	NS	Clearly defined groups: PE was defined as an increase in blood pressure of at least 140/90 mmHg after the 20th week of gestation in previously normotensive women, combined with proteinuria (protein excretion at least 0.3 g per 24 hours, a spot urine protein/creatinine ratio 530 mg/mmol or at least 2+ protein by dipstick). Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: women were identified from medical records and were invited to the research centres after an overnight fast. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Adjustment of statistical differences for confounding factors was performed by analysis of covariance, after log transformation of variables (when
	Women with prior preeclampsia (n = 90)	Control women (n = 60)	p-value																																																																																								
In association with pregnancy																																																																																											
Age (years)	28 (24-32)	28 (25-33)	NS																																																																																								
Prepregnancy BMI (Kg/m ²)	23.4 (21.4-26.8)	22.3 (20.5-24.6)	NS																																																																																								
Gestational age at delivery (weeks)	35 (32.5-37.0)	39.0 (38.1-40.0)	<0.001																																																																																								
Type of delivery																																																																																											
Vaginal	27 (30%)	43 (71.2%)	<0.001																																																																																								
Cesarean section	63 (70%)	17 (28%)																																																																																									
Infants birth weight (Kg)	2.274 ± 0.921	3.247 ± 0.524	<0.001																																																																																								
Data at recall																																																																																											
Age (years)	34 (31-39)	34 (31-40)	NS																																																																																								
Years since delivery	6 (4-8)	6 (4-9)	NS																																																																																								
BMI (Kg/m ²)	27.0 (23.6-29.3)	24.3 (22.4-27.7)	0.018																																																																																								
Waist-to-hip ratio	0.86 (0.80-0.91)	0.80 (0.76-0.85)	<0.001																																																																																								
Smoking	11 (12.4%)	13 (21.7%)	NS																																																																																								
Alcohol consumption	5 (5.6%)	2 (3.3%)	NS																																																																																								
Systolic blood pressure (mm Hg)	134 (100-118)	120 (110-127)	<0.001																																																																																								
Diastolic blood pressure (mm Hg)	84 (74-96.5)	72.5 (65-80)	<0.001																																																																																								
Current medication																																																																																											
Anti-hypertensive	28 (31.5%)	2 (3.4%)	<0.001																																																																																								
Contraception	40 (44.9%)	32 (53.3%)	NS																																																																																								

		pregnancy. - premenopausal state Exclusion criteria - prior history of hypertension, heart disease, diabetes mellitus, renal disease, infections, recent surgery and current pregnancy				Table 2: Plasma concentration of haemostatic factors HDLc, LDLc, TG, apoA, apoB and ox LDL. <table><thead><tr><th></th><th>Women with prior preeclampsia (n = 90)</th><th>Control women (n = 60)</th><th>p-value</th></tr></thead><tbody><tr><td>oxLDL (U/L)</td><td>72.7 ± 18.4</td><td>67.2 ± 19.6</td><td>NS</td></tr><tr><td>HDLc (mg/dL)</td><td>49 (43–56)</td><td>50 (44–57)</td><td>NS</td></tr><tr><td>LDLc (mg/dL)</td><td>158 ± 40</td><td>157 ± 35</td><td>NS</td></tr><tr><td>Total cholesterol (mg/dL)</td><td>207.2 ± 39.3</td><td>206.6 ± 34.3</td><td>NS</td></tr><tr><td>TG (mg/dL)</td><td>84 (70–109)</td><td>84 (69–97)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Apo A (g/L)</td><td>0.63 (0.53–0.73)</td><td>0.58 (0.52–0.58)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Apo B (g/L)</td><td>90.2 (45.0–146.0)</td><td>68.2 (50.4–103.2)</td><td>NS</td></tr></tbody></table> Values are presented as mean ± SD; for data not normally distributed, we used median (25th to 75th centiles).		Women with prior preeclampsia (n = 90)	Control women (n = 60)	p-value	oxLDL (U/L)	72.7 ± 18.4	67.2 ± 19.6	NS	HDLc (mg/dL)	49 (43–56)	50 (44–57)	NS	LDLc (mg/dL)	158 ± 40	157 ± 35	NS	Total cholesterol (mg/dL)	207.2 ± 39.3	206.6 ± 34.3	NS	TG (mg/dL)	84 (70–109)	84 (69–97)	NS	Apo A (g/L)	0.63 (0.53–0.73)	0.58 (0.52–0.58)	NS	Apo B (g/L)	90.2 (45.0–146.0)	68.2 (50.4–103.2)	NS	necessary). Funding: Not reported
	Women with prior preeclampsia (n = 90)	Control women (n = 60)	p-value																																				
oxLDL (U/L)	72.7 ± 18.4	67.2 ± 19.6	NS																																				
HDLc (mg/dL)	49 (43–56)	50 (44–57)	NS																																				
LDLc (mg/dL)	158 ± 40	157 ± 35	NS																																				
Total cholesterol (mg/dL)	207.2 ± 39.3	206.6 ± 34.3	NS																																				
TG (mg/dL)	84 (70–109)	84 (69–97)	NS																																				
Apo A (g/L)	0.63 (0.53–0.73)	0.58 (0.52–0.58)	NS																																				
Apo B (g/L)	90.2 (45.0–146.0)	68.2 (50.4–103.2)	NS																																				
Ray 2005	Design Cohort study N = 1 026 265 Country Canada	Aim of the study: to assess the risk of premature vascular disease in women who had had a pregnancy affected by maternal placental syndromes. Inclusion criteria - all women admitted to hospital for the first obstetrical delivery of a liveborn or stillborn infant after 20 weeks' gestation in the study period April 1, 1990, and March 31, 2004 - women free from cardiovascular disease before their first documented delivery Exclusion criteria - people younger than age 14 years or older than age 50 years at the time of delivery, - those who had a diagnosis of cardiovascular disease up to 24 months before delivery, - those who were not residents of Ontario, - women without a valid OHIP health-card number.	Determinant PE N = 36 982 PIH N = 20 942	Controls No maternal placental syndrome N = 950 885	Primary outcomes: cardiovascular disease Secondary outcomes: Follow up: 8·7 years	Primary outcomes: Of the remaining 1 026 265 women who had a first documented delivery during the study period, 75 380 (7%) were diagnosed with a maternal placental syndrome. The mean and maximum age at the time of first cardiovascular event was 38·3 years and 60·2 years, respectively.	Clearly defined groups: Pre-eclampsia is defined by the presence of hypertension in association with at least 2+ proteinuria on urinary dipstick or at least 300 mg of urinary protein per 24-h specimen collection. Poor fetal growth is typically based on an estimated fetal weight below the 10th percentile for gestational age (bases on ICD-codes) Selection bias: No Method of assessing the outcome appropriately: Yes, they uses linked health-care administrative databases. Our primary outcome was a composite of cardiovascular disease, defined as hospital admission for coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease, or revascularisation of the coronary, carotid, or a lower extremity arterial system. The diagnosis that most strongly affected the patient's length of stay was used. We used ICD-9 codes to identify the study outcomes; after March 31, 2002, we used corresponding ICD-10-CA codes because hospitals in Ontario were mandated to use ICD-10-CA coding from April 1, 2002. Selective loss to follow up: Yes, well described (exclusion criteria) Identification confounders and correction in analysis: Yes, Adjusted for maternal age, multiple gestation, length of stay, income quintile, rural residence, drug dependence, and																																

						<table><tr><th colspan="3">Maternal placental syndrome</th></tr><tr><th></th><th>Present (n=75 380)</th><th>Absent (n=950 885)</th></tr><tr><td colspan="3">Within 24 months before admission for index delivery</td></tr><tr><td>Pre-pregnancy hypertension</td><td>11 666 (15%)</td><td>22 417 (2%)</td></tr><tr><td>Pre-pregnancy diabetes mellitus</td><td>4788 (6%)</td><td>34 641 (4%)</td></tr><tr><td>Obesity</td><td>3641 (5%)</td><td>23 052 (2%)</td></tr><tr><td>Dyslipidaemia</td><td>1231 (2%)</td><td>11 013 (1%)</td></tr><tr><td>Tobacco use disorder</td><td>418 (<1%)</td><td>3736 (<1%)</td></tr><tr><td>Renal disease</td><td>237 (<1%)</td><td>848 (<1%)</td></tr><tr><td>Migraine</td><td>3599 (5%)</td><td>34 035 (4%)</td></tr><tr><td>Systemic lupus erythematosus</td><td>673 (<1%)</td><td>6736 (<1%)</td></tr><tr><td colspan="3">During admission for index delivery</td></tr><tr><td>Mean (SD) length of stay, days</td><td>5.0 (4.4)</td><td>3.2 (2.4)</td></tr><tr><td>Mean (SD) maternal age, years</td><td>28.4 (5.7)</td><td>28.1 (5.5)</td></tr><tr><td>Maternal age, years</td><td></td><td></td></tr><tr><td><16</td><td>860 (1%)</td><td>10 628 (1%)</td></tr><tr><td>16–19</td><td>4226 (6%)</td><td>55 379 (6%)</td></tr><tr><td>20–24</td><td>13 246 (18%)</td><td>172 363 (18%)</td></tr><tr><td>25–29</td><td>24 869 (33%)</td><td>325 908 (34%)</td></tr><tr><td>30–34</td><td>21 036 (28%)</td><td>270 006 (28%)</td></tr><tr><td>35–39</td><td>9218 (12%)</td><td>99 950 (11%)</td></tr><tr><td>40–44</td><td>1832 (2%)</td><td>15 964 (2%)</td></tr><tr><td>≥45</td><td>93 (<1%)</td><td>687 (<1%)</td></tr><tr><td>Income quintile</td><td></td><td></td></tr><tr><td>1</td><td>17 559 (23%)</td><td>229 313 (24%)</td></tr><tr><td>2</td><td>16 246 (22%)</td><td>205 049 (22%)</td></tr><tr><td>3</td><td>14 925 (20%)</td><td>183 526 (19%)</td></tr><tr><td>4</td><td>13 548 (18%)</td><td>164 649 (17%)</td></tr><tr><td>5</td><td>11 155 (15%)</td><td>143 582 (15%)</td></tr><tr><td>Living in a rural area</td><td>9062 (12%)</td><td>105 900 (11%)</td></tr><tr><td>Multiple gestation</td><td>2111 (3%)</td><td>8 504 (<1%)</td></tr><tr><td>Gestational diabetes mellitus</td><td>236 (<1%)</td><td>689 (<1%)</td></tr><tr><td>Maternal drug dependence</td><td>88 (<1%)</td><td>725 (<1%)</td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>20 942 (28%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Pre-eclampsia</td><td>36 982 (49%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Placental abruption</td><td>11 156 (15%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Placental infarction</td><td>9303 (12%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Poor fetal growth</td><td>4390 (6%)</td><td>15 278 (2%)</td></tr><tr><td>Intrauterine fetal death</td><td>1171 (2%)</td><td>4 279 (<1%)</td></tr><tr><td colspan="3">Data are number (%) unless otherwise indicated.</td></tr><tr><td colspan="3">Table 1: Baseline characteristics</td></tr></table>	Maternal placental syndrome				Present (n=75 380)	Absent (n=950 885)	Within 24 months before admission for index delivery			Pre-pregnancy hypertension	11 666 (15%)	22 417 (2%)	Pre-pregnancy diabetes mellitus	4788 (6%)	34 641 (4%)	Obesity	3641 (5%)	23 052 (2%)	Dyslipidaemia	1231 (2%)	11 013 (1%)	Tobacco use disorder	418 (<1%)	3736 (<1%)	Renal disease	237 (<1%)	848 (<1%)	Migraine	3599 (5%)	34 035 (4%)	Systemic lupus erythematosus	673 (<1%)	6736 (<1%)	During admission for index delivery			Mean (SD) length of stay, days	5.0 (4.4)	3.2 (2.4)	Mean (SD) maternal age, years	28.4 (5.7)	28.1 (5.5)	Maternal age, years			<16	860 (1%)	10 628 (1%)	16–19	4226 (6%)	55 379 (6%)	20–24	13 246 (18%)	172 363 (18%)	25–29	24 869 (33%)	325 908 (34%)	30–34	21 036 (28%)	270 006 (28%)	35–39	9218 (12%)	99 950 (11%)	40–44	1832 (2%)	15 964 (2%)	≥45	93 (<1%)	687 (<1%)	Income quintile			1	17 559 (23%)	229 313 (24%)	2	16 246 (22%)	205 049 (22%)	3	14 925 (20%)	183 526 (19%)	4	13 548 (18%)	164 649 (17%)	5	11 155 (15%)	143 582 (15%)	Living in a rural area	9062 (12%)	105 900 (11%)	Multiple gestation	2111 (3%)	8 504 (<1%)	Gestational diabetes mellitus	236 (<1%)	689 (<1%)	Maternal drug dependence	88 (<1%)	725 (<1%)	Gestational hypertension	20 942 (28%)	0	Pre-eclampsia	36 982 (49%)	0	Placental abruption	11 156 (15%)	0	Placental infarction	9303 (12%)	0	Poor fetal growth	4390 (6%)	15 278 (2%)	Intrauterine fetal death	1171 (2%)	4 279 (<1%)	Data are number (%) unless otherwise indicated.			Table 1: Baseline characteristics			gestational diabetes mellitus in index delivery, and hypertension, any diabetes mellitus, obesity, dyslipidaemia, tobacco use, renal disease, migraine headache, and systemic lupus erythematosus up to 24 months before index delivery
Maternal placental syndrome																																																																																																																																		
	Present (n=75 380)	Absent (n=950 885)																																																																																																																																
Within 24 months before admission for index delivery																																																																																																																																		
Pre-pregnancy hypertension	11 666 (15%)	22 417 (2%)																																																																																																																																
Pre-pregnancy diabetes mellitus	4788 (6%)	34 641 (4%)																																																																																																																																
Obesity	3641 (5%)	23 052 (2%)																																																																																																																																
Dyslipidaemia	1231 (2%)	11 013 (1%)																																																																																																																																
Tobacco use disorder	418 (<1%)	3736 (<1%)																																																																																																																																
Renal disease	237 (<1%)	848 (<1%)																																																																																																																																
Migraine	3599 (5%)	34 035 (4%)																																																																																																																																
Systemic lupus erythematosus	673 (<1%)	6736 (<1%)																																																																																																																																
During admission for index delivery																																																																																																																																		
Mean (SD) length of stay, days	5.0 (4.4)	3.2 (2.4)																																																																																																																																
Mean (SD) maternal age, years	28.4 (5.7)	28.1 (5.5)																																																																																																																																
Maternal age, years																																																																																																																																		
<16	860 (1%)	10 628 (1%)																																																																																																																																
16–19	4226 (6%)	55 379 (6%)																																																																																																																																
20–24	13 246 (18%)	172 363 (18%)																																																																																																																																
25–29	24 869 (33%)	325 908 (34%)																																																																																																																																
30–34	21 036 (28%)	270 006 (28%)																																																																																																																																
35–39	9218 (12%)	99 950 (11%)																																																																																																																																
40–44	1832 (2%)	15 964 (2%)																																																																																																																																
≥45	93 (<1%)	687 (<1%)																																																																																																																																
Income quintile																																																																																																																																		
1	17 559 (23%)	229 313 (24%)																																																																																																																																
2	16 246 (22%)	205 049 (22%)																																																																																																																																
3	14 925 (20%)	183 526 (19%)																																																																																																																																
4	13 548 (18%)	164 649 (17%)																																																																																																																																
5	11 155 (15%)	143 582 (15%)																																																																																																																																
Living in a rural area	9062 (12%)	105 900 (11%)																																																																																																																																
Multiple gestation	2111 (3%)	8 504 (<1%)																																																																																																																																
Gestational diabetes mellitus	236 (<1%)	689 (<1%)																																																																																																																																
Maternal drug dependence	88 (<1%)	725 (<1%)																																																																																																																																
Gestational hypertension	20 942 (28%)	0																																																																																																																																
Pre-eclampsia	36 982 (49%)	0																																																																																																																																
Placental abruption	11 156 (15%)	0																																																																																																																																
Placental infarction	9303 (12%)	0																																																																																																																																
Poor fetal growth	4390 (6%)	15 278 (2%)																																																																																																																																
Intrauterine fetal death	1171 (2%)	4 279 (<1%)																																																																																																																																
Data are number (%) unless otherwise indicated.																																																																																																																																		
Table 1: Baseline characteristics																																																																																																																																		
Funding: There was no funding source for this study.																																																																																																																																		

						<table><tr><th colspan="2">Maternal placental syndrome*</th><th colspan="2">HR (95% CI)</th></tr><tr><th>Present (n=75 380) (number, rate per million person-years)</th><th>Absent (n=950 885) (number, rate per million person-years)</th><th>Unadjusted</th><th>Adjusted†</th></tr><tr><td>Cardiovascular disease‡</td><td>305 (500)</td><td>1682 (200)</td><td>2.6 (2.3-2.9)</td><td>2.0 (1.7-2.2)</td></tr><tr><td>Coronary artery disease</td><td>228 (370)</td><td>1262 (150)</td><td>2.6 (2.2-3.0)</td><td>2.0 (1.7-2.3)</td></tr><tr><td>Cerebrovascular disease</td><td>64 (100)</td><td>351 (42)</td><td>2.5 (1.9-3.3)</td><td>1.9 (1.4-2.5)</td></tr><tr><td>Peripheral artery disease</td><td>25 (41)</td><td>93 (11)</td><td>3.8 (2.4-5.9)</td><td>3.0 (1.9-4.8)</td></tr></table> *Composite exposure of gestational hypertension or pre-eclampsia or placental abruption or placental infarction. †Adjusted for maternal age, multiple gestation, length of stay, income quintile, rural residence, drug dependence, and gestational diabetes mellitus in index delivery, and hypertension, any diabetes mellitus, obesity, dyslipidaemia, tobacco use, renal disease, migraine headache, and systemic lupus erythematosus up to 24 months before index delivery. ‡Composite outcome of most responsible diagnosis or revascularisation at admission for coronary artery, cerebrovascular, or peripheral artery disease. Table 2: Risk of maternal premature cardiovascular disease after maternal placental syndrome in index pregnancy <table><tr><th></th><th>Adjusted HR (95% CI)* for cardiovascular disease†</th></tr><tr><td>Maternal placental syndrome (n=75 380)‡</td><td>2.0 (1.7-2.2)</td></tr><tr><td>Placental abruption (n=11 156) or infarction (n=9303)</td><td>1.7 (1.3-2.2)</td></tr><tr><td>Gestational hypertension (n=20942)</td><td>1.8 (1.4-2.2)</td></tr><tr><td>Pre-eclampsia (n=36982)</td><td>2.1 (1.8-2.4)</td></tr><tr><td>Maternal placental syndrome and poor fetal growth (n=4390)</td><td>3.1 (2.2-4.5)</td></tr><tr><td>Maternal placental syndrome and intrauterine fetal death (n= 1171)</td><td>4.4 (2.4-7.9)</td></tr></table> *Adjusted for maternal age, multiple gestation, length of stay, income quintile, rural residence, drug dependence, and gestational diabetes mellitus in index delivery, and hypertension, any diabetes mellitus, obesity, dyslipidaemia, tobacco use, renal disease, migraine headache, and systemic lupus erythematosus up to 24 months before index delivery. †Composite outcome of most responsible diagnosis or revascularisation at admission for coronary artery, cerebrovascular, or peripheral artery disease. ‡Composite exposure of gestational hypertension or pre-eclampsia or placental abruption or placental infarction. Table 3: Risk of maternal premature cardiovascular disease, according to type of maternal placental syndrome and concomitant presence of poor fetal growth or intrauterine fetal death	Maternal placental syndrome*		HR (95% CI)		Present (n=75 380) (number, rate per million person-years)	Absent (n=950 885) (number, rate per million person-years)	Unadjusted	Adjusted†	Cardiovascular disease‡	305 (500)	1682 (200)	2.6 (2.3-2.9)	2.0 (1.7-2.2)	Coronary artery disease	228 (370)	1262 (150)	2.6 (2.2-3.0)	2.0 (1.7-2.3)	Cerebrovascular disease	64 (100)	351 (42)	2.5 (1.9-3.3)	1.9 (1.4-2.5)	Peripheral artery disease	25 (41)	93 (11)	3.8 (2.4-5.9)	3.0 (1.9-4.8)		Adjusted HR (95% CI)* for cardiovascular disease†	Maternal placental syndrome (n=75 380)‡	2.0 (1.7-2.2)	Placental abruption (n=11 156) or infarction (n=9303)	1.7 (1.3-2.2)	Gestational hypertension (n=20942)	1.8 (1.4-2.2)	Pre-eclampsia (n=36982)	2.1 (1.8-2.4)	Maternal placental syndrome and poor fetal growth (n=4390)	3.1 (2.2-4.5)	Maternal placental syndrome and intrauterine fetal death (n= 1171)	4.4 (2.4-7.9)	
Maternal placental syndrome*		HR (95% CI)																																															
Present (n=75 380) (number, rate per million person-years)	Absent (n=950 885) (number, rate per million person-years)	Unadjusted	Adjusted†																																														
Cardiovascular disease‡	305 (500)	1682 (200)	2.6 (2.3-2.9)	2.0 (1.7-2.2)																																													
Coronary artery disease	228 (370)	1262 (150)	2.6 (2.2-3.0)	2.0 (1.7-2.3)																																													
Cerebrovascular disease	64 (100)	351 (42)	2.5 (1.9-3.3)	1.9 (1.4-2.5)																																													
Peripheral artery disease	25 (41)	93 (11)	3.8 (2.4-5.9)	3.0 (1.9-4.8)																																													
	Adjusted HR (95% CI)* for cardiovascular disease†																																																
Maternal placental syndrome (n=75 380)‡	2.0 (1.7-2.2)																																																
Placental abruption (n=11 156) or infarction (n=9303)	1.7 (1.3-2.2)																																																
Gestational hypertension (n=20942)	1.8 (1.4-2.2)																																																
Pre-eclampsia (n=36982)	2.1 (1.8-2.4)																																																
Maternal placental syndrome and poor fetal growth (n=4390)	3.1 (2.2-4.5)																																																
Maternal placental syndrome and intrauterine fetal death (n= 1171)	4.4 (2.4-7.9)																																																
Sattar 2003	Design Case-control study N = 80 Country UK	Aim of the study: To explain the underlying mechanism of the relation between preeclampsia (PE) and an increased risk of maternal coronary heart disease (CHD) in later life. Inclusion criteria - Primigravid women who delivered between	Determinant PE N = 40	Controls No PE N = 40	Primary outcomes: Riskprofile Secondary outcomes: Follow up: 20 years	Primary outcomes: <																																											

		1975 and 1985 with proteinuric PE and controls, matched as a group for time of index pregnancy, smoking, and current body mass index, Exclusion criteria				<table><tr><th colspan="4">TABLE 1. Demographic Characteristics of Women With a History of Preeclampsia and Controls</th></tr><tr><th>Characteristics</th><th>PE Group (n=40)</th><th>Control Group (n=40)</th><th>P</th></tr><tr><td colspan="4">Index pregnancy data</td></tr><tr><td>Age at Index pregnancy, y</td><td>24 (21.2–26)</td><td>25 (21–27)</td><td>0.83</td></tr><tr><td>BMI, kg/m²</td><td>22 (21–24.5)</td><td>22 (20–23)</td><td>0.02</td></tr><tr><td>Smokers (%)*</td><td>10 (25)</td><td>11 (27.5)</td><td>0.80</td></tr><tr><td>DEPCAT</td><td>4 (2–7)</td><td>4 (2–6)</td><td>0.46</td></tr><tr><td>Gestation at delivery, wk</td><td>36 (33.2–38)</td><td>40 (38–41)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Birth weight centile</td><td>18 (5.2–64.2)</td><td>60 (27.5–90)</td><td>0.006</td></tr><tr><td>Time since Index pregnancy, y</td><td>20 (17.5–22)</td><td>20 (17–23)</td><td>0.96</td></tr><tr><td colspan="4">Data at recall</td></tr><tr><td>Current age, y</td><td>43 (40–47)</td><td>44 (43–47)</td><td>0.50</td></tr><tr><td>Current BMI, kg/m²</td><td>27 (23–30)</td><td>26 (23–28)</td><td>0.50</td></tr><tr><td>Waist circumference, in</td><td>32 (30–36)</td><td>31.5 (28.7–34)</td><td>0.46</td></tr><tr><td>Parity (1, 2, >2)*</td><td>12, 16, 12</td><td>12, 16, 12</td><td>0.94</td></tr><tr><td>Systolic pressure, mm Hg</td><td>124 (114–136)</td><td>116 (108–130)</td><td>0.086</td></tr><tr><td>Diastolic pressure, mm Hg</td><td>83 (74–88)</td><td>76 (69–83)</td><td>0.035</td></tr><tr><td>Smokers (%)*</td><td>9 (22.5)</td><td>6 (15)</td><td>0.39</td></tr><tr><td>Menopausal (%)*</td><td>15 (37.5)</td><td>7 (17.5)</td><td>0.045</td></tr><tr><td colspan="4">Current medications</td></tr><tr><td>Hypertensive Rx (%)*</td><td>7 (17.5)</td><td>2 (5)</td><td>0.08</td></tr><tr><td>Dyslipidemia Rx (%)*</td><td>2 (5)</td><td>0 (0)</td><td>0.152</td></tr><tr><td>Hormone Rx, HRT or contraception (%)*</td><td>13 (32.5)</td><td>6 (15)</td><td>0.008</td></tr></table> Data are expressed as median (interquartile range) or number (percent). PE indicates preeclampsia; BMI, body mass index; DEPCAT, Deprivation Category score; and Rx, treatment. *Statistical analysis by χ^2 test.	TABLE 1. Demographic Characteristics of Women With a History of Preeclampsia and Controls				Characteristics	PE Group (n=40)	Control Group (n=40)	P	Index pregnancy data				Age at Index pregnancy, y	24 (21.2–26)	25 (21–27)	0.83	BMI, kg/m ²	22 (21–24.5)	22 (20–23)	0.02	Smokers (%)*	10 (25)	11 (27.5)	0.80	DEPCAT	4 (2–7)	4 (2–6)	0.46	Gestation at delivery, wk	36 (33.2–38)	40 (38–41)	<0.001	Birth weight centile	18 (5.2–64.2)	60 (27.5–90)	0.006	Time since Index pregnancy, y	20 (17.5–22)	20 (17–23)	0.96	Data at recall				Current age, y	43 (40–47)	44 (43–47)	0.50	Current BMI, kg/m ²	27 (23–30)	26 (23–28)	0.50	Waist circumference, in	32 (30–36)	31.5 (28.7–34)	0.46	Parity (1, 2, >2)*	12, 16, 12	12, 16, 12	0.94	Systolic pressure, mm Hg	124 (114–136)	116 (108–130)	0.086	Diastolic pressure, mm Hg	83 (74–88)	76 (69–83)	0.035	Smokers (%)*	9 (22.5)	6 (15)	0.39	Menopausal (%)*	15 (37.5)	7 (17.5)	0.045	Current medications				Hypertensive Rx (%)*	7 (17.5)	2 (5)	0.08	Dyslipidemia Rx (%)*	2 (5)	0 (0)	0.152	Hormone Rx, HRT or contraception (%)*	13 (32.5)	6 (15)	0.008	medical records. Venous blood was taken after an overnight fast.
TABLE 1. Demographic Characteristics of Women With a History of Preeclampsia and Controls																																																																																																			
Characteristics	PE Group (n=40)	Control Group (n=40)	P																																																																																																
Index pregnancy data																																																																																																			
Age at Index pregnancy, y	24 (21.2–26)	25 (21–27)	0.83																																																																																																
BMI, kg/m ²	22 (21–24.5)	22 (20–23)	0.02																																																																																																
Smokers (%)*	10 (25)	11 (27.5)	0.80																																																																																																
DEPCAT	4 (2–7)	4 (2–6)	0.46																																																																																																
Gestation at delivery, wk	36 (33.2–38)	40 (38–41)	<0.001																																																																																																
Birth weight centile	18 (5.2–64.2)	60 (27.5–90)	0.006																																																																																																
Time since Index pregnancy, y	20 (17.5–22)	20 (17–23)	0.96																																																																																																
Data at recall																																																																																																			
Current age, y	43 (40–47)	44 (43–47)	0.50																																																																																																
Current BMI, kg/m ²	27 (23–30)	26 (23–28)	0.50																																																																																																
Waist circumference, in	32 (30–36)	31.5 (28.7–34)	0.46																																																																																																
Parity (1, 2, >2)*	12, 16, 12	12, 16, 12	0.94																																																																																																
Systolic pressure, mm Hg	124 (114–136)	116 (108–130)	0.086																																																																																																
Diastolic pressure, mm Hg	83 (74–88)	76 (69–83)	0.035																																																																																																
Smokers (%)*	9 (22.5)	6 (15)	0.39																																																																																																
Menopausal (%)*	15 (37.5)	7 (17.5)	0.045																																																																																																
Current medications																																																																																																			
Hypertensive Rx (%)*	7 (17.5)	2 (5)	0.08																																																																																																
Dyslipidemia Rx (%)*	2 (5)	0 (0)	0.152																																																																																																
Hormone Rx, HRT or contraception (%)*	13 (32.5)	6 (15)	0.008																																																																																																
						Selective loss to follow up: Not applicable																																																																																													
						Identification confounders and correction in analysis: No																																																																																													
						Funding: Not reported																																																																																													

						TABLE 2. Risk Factor Parameters in Women With History of Preeclampsia and Controls <table><thead><tr><th>Variable</th><th>PE Group (n=40)</th><th>Control Group (n=40)</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="4">Lipids</td></tr><tr><td>Cholesterol, mmol/L</td><td>5.2 (4.4–5.6)</td><td>4.7 (4.0–5.6)</td><td>0.26</td></tr><tr><td>Triglyceride, mmol/L</td><td>1.0 (0.7–1.3)</td><td>0.9 (0.7–1.2)</td><td>0.79</td></tr><tr><td>VLDL-C, mmol/L</td><td>0.35 (0.2–0.4)</td><td>0.36 (0.2–0.5)</td><td>0.98</td></tr><tr><td>LDL-C, mmol/L</td><td>2.85 (2.5–3.6)</td><td>2.81 (2.1–3.6)</td><td>0.41</td></tr><tr><td>HDL-C, mmol/L</td><td>1.55 (1.3–1.8)</td><td>1.45 (1.2–1.8)</td><td>0.38</td></tr><tr><td colspan="4">Endothelial markers</td></tr><tr><td>ICAM-1, ng/mL</td><td>351 (249–449)</td><td>243 (205–315)</td><td>0.002</td></tr><tr><td>Nonsmokers</td><td>337 (235–393)</td><td>220 (204–268)</td><td>0.004</td></tr><tr><td>Smokers</td><td>452 (356–583)</td><td>336 (241–568)</td><td>0.26</td></tr><tr><td>VCAM-1, ng/mL</td><td>390 (322–460)</td><td>342 (272–417)</td><td>0.038</td></tr><tr><td>E-selectin, ng/mL</td><td>59.6 (38.2–77.4)</td><td>49.8 (32.5–75)</td><td>0.44</td></tr><tr><td colspan="4">Metabolic</td></tr><tr><td>HbA1c, %</td><td>4.7 (4.4–5.2)</td><td>4.5 (4.4–4.6)</td><td>0.004</td></tr><tr><td>Insulin, mIU/L</td><td>8.35 (5.3–12.8)</td><td>6.4 (4.5–9.3)</td><td>0.08</td></tr><tr><td>Leptin, ng/mL</td><td>33.7 (19.4–51.2)</td><td>25.2 (18–37)</td><td>0.13</td></tr><tr><td colspan="4">Data are expressed as median (interquartile range). ICAM indicates intra-cellular adhesion molecule; VCAM, vascular cellular adhesion molecule; and HbA1c, glycosylated hemoglobin.</td></tr></tbody></table>	Variable	PE Group (n=40)	Control Group (n=40)	P	Lipids				Cholesterol, mmol/L	5.2 (4.4–5.6)	4.7 (4.0–5.6)	0.26	Triglyceride, mmol/L	1.0 (0.7–1.3)	0.9 (0.7–1.2)	0.79	VLDL-C, mmol/L	0.35 (0.2–0.4)	0.36 (0.2–0.5)	0.98	LDL-C, mmol/L	2.85 (2.5–3.6)	2.81 (2.1–3.6)	0.41	HDL-C, mmol/L	1.55 (1.3–1.8)	1.45 (1.2–1.8)	0.38	Endothelial markers				ICAM-1, ng/mL	351 (249–449)	243 (205–315)	0.002	Nonsmokers	337 (235–393)	220 (204–268)	0.004	Smokers	452 (356–583)	336 (241–568)	0.26	VCAM-1, ng/mL	390 (322–460)	342 (272–417)	0.038	E-selectin, ng/mL	59.6 (38.2–77.4)	49.8 (32.5–75)	0.44	Metabolic				HbA1c, %	4.7 (4.4–5.2)	4.5 (4.4–4.6)	0.004	Insulin, mIU/L	8.35 (5.3–12.8)	6.4 (4.5–9.3)	0.08	Leptin, ng/mL	33.7 (19.4–51.2)	25.2 (18–37)	0.13	Data are expressed as median (interquartile range). ICAM indicates intra-cellular adhesion molecule; VCAM, vascular cellular adhesion molecule; and HbA1c, glycosylated hemoglobin.				
Variable	PE Group (n=40)	Control Group (n=40)	P																																																																												
Lipids																																																																															
Cholesterol, mmol/L	5.2 (4.4–5.6)	4.7 (4.0–5.6)	0.26																																																																												
Triglyceride, mmol/L	1.0 (0.7–1.3)	0.9 (0.7–1.2)	0.79																																																																												
VLDL-C, mmol/L	0.35 (0.2–0.4)	0.36 (0.2–0.5)	0.98																																																																												
LDL-C, mmol/L	2.85 (2.5–3.6)	2.81 (2.1–3.6)	0.41																																																																												
HDL-C, mmol/L	1.55 (1.3–1.8)	1.45 (1.2–1.8)	0.38																																																																												
Endothelial markers																																																																															
ICAM-1, ng/mL	351 (249–449)	243 (205–315)	0.002																																																																												
Nonsmokers	337 (235–393)	220 (204–268)	0.004																																																																												
Smokers	452 (356–583)	336 (241–568)	0.26																																																																												
VCAM-1, ng/mL	390 (322–460)	342 (272–417)	0.038																																																																												
E-selectin, ng/mL	59.6 (38.2–77.4)	49.8 (32.5–75)	0.44																																																																												
Metabolic																																																																															
HbA1c, %	4.7 (4.4–5.2)	4.5 (4.4–4.6)	0.004																																																																												
Insulin, mIU/L	8.35 (5.3–12.8)	6.4 (4.5–9.3)	0.08																																																																												
Leptin, ng/mL	33.7 (19.4–51.2)	25.2 (18–37)	0.13																																																																												
Data are expressed as median (interquartile range). ICAM indicates intra-cellular adhesion molecule; VCAM, vascular cellular adhesion molecule; and HbA1c, glycosylated hemoglobin.																																																																															
Shahbazian, 2011	Design Case-controls study N = 70 Country Iran	Aim of the study: whether Iranian women with a history of preeclampsia had higher rates of hypertension and microalbuminuria compared with women with uneventful pregnancy. Inclusion criteria - primiparous women diagnosed with preeclampsia or eclampsia at Razi Hospital and Emam Khomeini Hospital, in Ahvaz, Iran between March 2001 and February 2003	Determinant PE N = 35	Controls Uncomplicated pregnancy N = 35	Primary outcomes: HT Secondary outcomes: Follow up: 5.7 years (range, 5.2 to 7.3 years).	Primary outcomes: Table 1. Baseline Characteristics of Women During First Trimester of Pregnancy <table><thead><tr><th rowspan="2">Characteristics</th><th colspan="2">Participants</th><th rowspan="2">P</th></tr><tr><th>Pre-eclampsia</th><th>Control</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age, y</td><td>25.8 ± 2.3</td><td>25.0 ± 2.1</td><td>.13</td></tr><tr><td>Body mass index, kg/m²</td><td>21.4 ± 1.2</td><td>20.9 ± 1.1</td><td>.07</td></tr><tr><td colspan="4">Blood pressure</td></tr><tr><td>Systolic, mm Hg</td><td>105.0 ± 8.0</td><td>104.0 ± 10.0</td><td>.65</td></tr><tr><td>Diastolic, mm Hg</td><td>67.0 ± 6.0</td><td>70.0 ± 5.0</td><td>.05</td></tr></tbody></table> Table 2. Characteristics of Women at Follow-up* <table><thead><tr><th rowspan="2">Characteristics</th><th colspan="2">Participants</th><th rowspan="2">P</th></tr><tr><th>Pre-eclampsia</th><th>Control</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="4">Blood pressure</td></tr><tr><td>Systolic, mm Hg</td><td>138.0 ± 10.0</td><td>127.0 ± 8.0</td><td>< .001</td></tr><tr><td>Diastolic, mm Hg</td><td>84.0 ± 9.0</td><td>73.0 ± 10.0</td><td>< .001</td></tr><tr><td>> 140/90 mm Hg</td><td>10 (28.6)</td><td>1 (2.9)</td><td>.003</td></tr><tr><td>Microalbuminuria</td><td>7 (20.0)</td><td>0</td><td>.01</td></tr><tr><td>Glomerular filtration rate, mL/min</td><td>108 ± 14</td><td>110 ± 17</td><td>.59</td></tr></tbody></table> *Values in parentheses are percents. 1 woman	Characteristics	Participants		P	Pre-eclampsia	Control	Age, y	25.8 ± 2.3	25.0 ± 2.1	.13	Body mass index, kg/m ²	21.4 ± 1.2	20.9 ± 1.1	.07	Blood pressure				Systolic, mm Hg	105.0 ± 8.0	104.0 ± 10.0	.65	Diastolic, mm Hg	67.0 ± 6.0	70.0 ± 5.0	.05	Characteristics	Participants		P	Pre-eclampsia	Control	Blood pressure				Systolic, mm Hg	138.0 ± 10.0	127.0 ± 8.0	< .001	Diastolic, mm Hg	84.0 ± 9.0	73.0 ± 10.0	< .001	> 140/90 mm Hg	10 (28.6)	1 (2.9)	.003	Microalbuminuria	7 (20.0)	0	.01	Glomerular filtration rate, mL/min	108 ± 14	110 ± 17	.59	Clearly defined groups: Pre-eclampsia was defined as a blood pressure of 140/90 mm Hg and higher and urinary protein excretion of 300 mg/24 h and greater after 20 weeks of gestation. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Hypertension was diagnosed if the systolic blood pressure was equal or greater than 140 mm Hg and/or the diastolic blood pressure was equal or greater than 90 mm Hg or if the participant was taking antihypertensive medication. Selective loss to follow up: 39 patients were invited to participate in historical cohort study and 35 provided																
Characteristics	Participants		P																																																																												
	Pre-eclampsia	Control																																																																													
Age, y	25.8 ± 2.3	25.0 ± 2.1	.13																																																																												
Body mass index, kg/m ²	21.4 ± 1.2	20.9 ± 1.1	.07																																																																												
Blood pressure																																																																															
Systolic, mm Hg	105.0 ± 8.0	104.0 ± 10.0	.65																																																																												
Diastolic, mm Hg	67.0 ± 6.0	70.0 ± 5.0	.05																																																																												
Characteristics	Participants		P																																																																												
	Pre-eclampsia	Control																																																																													
Blood pressure																																																																															
Systolic, mm Hg	138.0 ± 10.0	127.0 ± 8.0	< .001																																																																												
Diastolic, mm Hg	84.0 ± 9.0	73.0 ± 10.0	< .001																																																																												
> 140/90 mm Hg	10 (28.6)	1 (2.9)	.003																																																																												
Microalbuminuria	7 (20.0)	0	.01																																																																												
Glomerular filtration rate, mL/min	108 ± 14	110 ± 17	.59																																																																												

		- controls: women selected from the same database, matched for year of delivery and age, who had a pregnancy uncomplicated by hypertension during the same period. Exclusion criteria - diagnosis of chronic hypertension. - no maternity data available				(2.9%) from among the controls was currently hypertensive, 28.6% (n = 10) of formerly preeclamptic women were hypertensive (P = .003; relative risk, 10; 95% confidence interval, 1.35 to 74.00; attributable risk, 89.9%), 7 of whom were receiving antihypertensive medication at the time of recruitment.	consent (participation rate, 83%). Identification confounders and correction in analysis: No Funding: This project was funded by Diabetic Research Center of Ahvaz Jondi Shapour University of Medical Sciences.																																																																																																																																																												
Shalom 2013	Design Cohort study N = 22 814 Country Israel	Aim of the study: to evaluate long-term morbidity of patients with hypertensive disorders of pregnancy. Inclusion criteria - women who gave birth at the Soroka University Medical Center between the years of 1988 to 1998, and with a follow-up until December 2009. Exclusion criteria - women with chronic hypertension and pre-gestational diabetes before the index pregnancy.	Determinant HDP N = 2072	Controls No HDP N = 20742	Primary outcomes: the first diagnosis of chronic HT or any relevant hospitalization during the follow-up years. Secondary outcomes: Follow up: at least 10 years	Primary outcomes: Patients with hypertensive disorders had 15.8 fold (range 12.9–19.3) increased risk of chronic hypertension diagnosed after the pregnancy in which there had been a diagnosis of preeclampsia (the index pregnancy) as compared with patients without preeclampsia or any other hypertensive disorders. Table 1. Incidence of at least one hospitalization and number of hospitalizations per 1000 women during the follow-up period, by exposure status (preeclampsia in one or more of their pregnancies). <table> <tr> <th rowspan="2">Ward</th><th colspan="2">Exposed</th><th colspan="2">Not exposed</th><th rowspan="2">p Value</th><th rowspan="2">OR</th><th rowspan="2">95% CI</th></tr> <tr> <th>n = 2072</th><th>Hospitalized at least once (%)</th><th>n = 20742</th><th>Hospitalized at least once (%)</th></tr> <tr> <td>Internal medicine</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Incidence</td><td>311</td><td>15.01</td><td>2506</td><td>12.08</td><td>< 0.001</td><td>1.29</td><td>1.12–1.4</td></tr> <tr> <td>Number of hospitalizations incidence</td><td>460</td><td>222.0</td><td>3594</td><td>173.3</td><td>0.001</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Oncology</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Incidence</td><td>13</td><td>0.63</td><td>170</td><td>0.82</td><td>0.349</td><td>0.76</td><td>0.41–1.38</td></tr> <tr> <td>Number of hospitalizations incidence</td><td>20</td><td>9.7</td><td>344</td><td>16.6</td><td>0.03</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Cardiovascular</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Incidence</td><td>19</td><td>0.92</td><td>122</td><td>0.59</td><td>0.069</td><td>1.49</td><td>0.98–2.27</td></tr> <tr> <td>Number of hospitalizations incidence</td><td>21</td><td>10.1</td><td>169</td><td>8.1</td><td>0.25</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Neurology</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Incidence</td><td>46</td><td>2.22</td><td>376</td><td>1.81</td><td>0.189</td><td>1.23</td><td>0.8–1.69</td></tr> <tr> <td>Number of hospitalizations incidence</td><td>72</td><td>34.7</td><td>523</td><td>25.2</td><td>0.004</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>ICU</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Incidence</td><td>9</td><td>0.43</td><td>50</td><td>0.24</td><td>0.098</td><td>1.81</td><td>0.83–3.81</td></tr> <tr> <td>Number of hospitalizations incidence</td><td>9</td><td>4.3</td><td>58</td><td>2.8</td><td>0.17</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Total</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Incidence</td><td>398</td><td>19.21</td><td>3224</td><td>15.54</td><td>< 0.001</td><td>1.29</td><td>1.15–1.45</td></tr> <tr> <td>Number of hospitalizations incidence</td><td>582</td><td>280.9</td><td>4687</td><td>226.0</td><td>0.001</td><td></td><td></td></tr> </table> ICU, intensive care unit.	Ward	Exposed		Not exposed		p Value	OR	95% CI	n = 2072	Hospitalized at least once (%)	n = 20742	Hospitalized at least once (%)	Internal medicine								Incidence	311	15.01	2506	12.08	< 0.001	1.29	1.12–1.4	Number of hospitalizations incidence	460	222.0	3594	173.3	0.001			Oncology								Incidence	13	0.63	170	0.82	0.349	0.76	0.41–1.38	Number of hospitalizations incidence	20	9.7	344	16.6	0.03			Cardiovascular								Incidence	19	0.92	122	0.59	0.069	1.49	0.98–2.27	Number of hospitalizations incidence	21	10.1	169	8.1	0.25			Neurology								Incidence	46	2.22	376	1.81	0.189	1.23	0.8–1.69	Number of hospitalizations incidence	72	34.7	523	25.2	0.004			ICU								Incidence	9	0.43	50	0.24	0.098	1.81	0.83–3.81	Number of hospitalizations incidence	9	4.3	58	2.8	0.17			Total								Incidence	398	19.21	3224	15.54	< 0.001	1.29	1.15–1.45	Number of hospitalizations incidence	582	280.9	4687	226.0	0.001			Clearly defined groups: The cohort was divided into two groups: women who at one or more of their pregnancies were diagnosed with gestational hypertensive disorders: gestational hypertension (diagnosed empirically when appropriately taken blood pressure exceeded 140 mm Hg systolic or 90 mm Hg diastolic for the first time after midpregnancy), mild preeclampsia (blood pressure $\geq$ 140/90 mm Hg after 20 weeks' gestation with proteinuria $\geq$ 300 mg/24 hours or $\geq$ 1+ dipstick), severe preeclampsia (mild preeclampsia accompanied by at least one of the following: blood pressure $\geq$ 160/110 mm Hg, proteinuria 2.0 g/24 hours or $\geq$ 2+ dipstick, serum creatinine $>$ 1.2 mg/dL unless known to be previously elevated, platelets $<$ 100 000/μL, microangiopathic hemolysis: increased LDH, elevated serum transaminase levels: ALT or AST, persistent headache or other cerebral or visual disturbance, persistent epigastric pain), eclampsia (seizures that cannot be attributed to other causes in a woman with preeclampsia), that is, exposed group. The comparison group consisting of women who were not exposed to any of the obstetric hypertensive disorders, that is, non-exposed group Selection bias:
Ward	Exposed		Not exposed		p Value	OR		95% CI																																																																																																																																																											
	n = 2072	Hospitalized at least once (%)	n = 20742	Hospitalized at least once (%)																																																																																																																																																															
Internal medicine																																																																																																																																																																			
Incidence	311	15.01	2506	12.08	< 0.001	1.29	1.12–1.4																																																																																																																																																												
Number of hospitalizations incidence	460	222.0	3594	173.3	0.001																																																																																																																																																														
Oncology																																																																																																																																																																			
Incidence	13	0.63	170	0.82	0.349	0.76	0.41–1.38																																																																																																																																																												
Number of hospitalizations incidence	20	9.7	344	16.6	0.03																																																																																																																																																														
Cardiovascular																																																																																																																																																																			
Incidence	19	0.92	122	0.59	0.069	1.49	0.98–2.27																																																																																																																																																												
Number of hospitalizations incidence	21	10.1	169	8.1	0.25																																																																																																																																																														
Neurology																																																																																																																																																																			
Incidence	46	2.22	376	1.81	0.189	1.23	0.8–1.69																																																																																																																																																												
Number of hospitalizations incidence	72	34.7	523	25.2	0.004																																																																																																																																																														
ICU																																																																																																																																																																			
Incidence	9	0.43	50	0.24	0.098	1.81	0.83–3.81																																																																																																																																																												
Number of hospitalizations incidence	9	4.3	58	2.8	0.17																																																																																																																																																														
Total																																																																																																																																																																			
Incidence	398	19.21	3224	15.54	< 0.001	1.29	1.15–1.45																																																																																																																																																												
Number of hospitalizations incidence	582	280.9	4687	226.0	0.001																																																																																																																																																														

							Method of assessing the outcome appropriately: Data were extracted by linking a computerized database of hospitalizations with computerized database containing maternal records from the same regional medical center. All diagnoses are classified according to the International Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9). Selective loss to follow up: Identification confounders and correction in analysis: Funding:																											
Sibai 1986	Design Case-control study N = 815 Country USA	Aim of the study: To compare subsequent pregnancy outcome and incidence of chronic hypertension and diabetes on follow-up in women with a history of PE Inclusion criteria - women delivered at the E.H. Crump Women's Hospital and Perinatal Center, Memphis, Tennessee. - documented prenatal care with normal blood pressure before 20 weeks' gestation - normal blood pressure recording within 8 weeks after the first delivery - at least one subsequent pregnancy beyond 20 week's gestation - adequate medical follow-up for a minimum of two	Determinant Severe PE in first pregnancy N = 406	Controls Normotensive during first pregnancy N = 409	Primary outcomes: HT and DM Secondary outcomes: Follow up: PE: 6.6 yr C: 8.0 yr	Primary outcomes: The incidence of diabetes was 1.7% in the PE group and 1.5% in the control group. The overall incidence of chronic hypertension was significantly higher in the PE group (14.8 % vs 5.6%). 90 patients in the PE group and 138 women in the control group were followed up ≥10 years. The average years of follow up within this subgroup were 13.8 ± 3.8 and 13.5 ± 3.1 years, respectively. In addition the mean maternal age on follow-up was 30.9 ± 4.2 years in the PE group versus 31.3 ± 4.2 years in the normotensive group. The incidence of subsequent chronic hypertension was 51% versus 14% in this follow up groups. The incidence of diabetes was 5.6% versus 3.6% among patients followed up ≥10 years. Table I. Clinical characteristics <table><tr><th></th><th><i>Preeclamptic-eclamptic*</i> (n = 406)</th><th><i>Normotensive*</i> (n = 409)</th></tr><tr><td>Mean age (yr)</td><td>17.7 ± 2.5</td><td>17.6 ± 2.8</td></tr><tr><td>Black</td><td>349</td><td>357</td></tr><tr><td>White</td><td>57</td><td>52</td></tr><tr><td>Abruptio placentae</td><td>22</td><td>21</td></tr><tr><td>Gestational age at delivery (wk)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>≤30</td><td>59</td><td>49</td></tr><tr><td>31-36</td><td>101</td><td>96</td></tr><tr><td>≥37</td><td>246</td><td>264</td></tr></table> *No significant differences between the two groups for any of the categories.		<i>Preeclamptic-eclamptic*</i> (n = 406)	<i>Normotensive*</i> (n = 409)	Mean age (yr)	17.7 ± 2.5	17.6 ± 2.8	Black	349	357	White	57	52	Abruptio placentae	22	21	Gestational age at delivery (wk)			≤30	59	49	31-36	101	96	≥37	246	264	Clearly defined groups: Yes, PE was defined as BP ≥160/110 mmHg, protein 3+, after 20 weeks gestation Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Could be better, all patients' records were carefully and extensively reviewed by the senior author. In the majority of cases the patients were seen and followed up by the senior author. In other cases hospital records and the records of other medical providers were accepted if they were determined to be adequate and reliable. Selective loss to follow up: Yes, only women with subsequent pregnancies were included in this analysis Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Not reported
	<i>Preeclamptic-eclamptic*</i> (n = 406)	<i>Normotensive*</i> (n = 409)																																
Mean age (yr)	17.7 ± 2.5	17.6 ± 2.8																																
Black	349	357																																
White	57	52																																
Abruptio placentae	22	21																																
Gestational age at delivery (wk)																																		
≤30	59	49																																
31-36	101	96																																
≥37	246	264																																

		completed years after the first delivery. - The control group consisted of women who remained normotensive throughout their first pregnancies and who had similar inclusion criteria. These patients were matched to the above group by age, race, gestational age at delivery and obstetric complications (excluding hypertension) and were delivered within 1 month of the study group Exclusion criteria - associated medical complications before pregnancy				Fig. 1. Cumulative risk function for the future development of chronic hypertension by years of follow-up.																																																																																																																																							
Skjaerven, 2012	Design Cohort study N = 836 147 Country Norway	Aim of the study: To assess the association of pre-eclampsia with later cardiovascular death in mothers according to their lifetime number of pregnancies, and particularly after only one child. Inclusion criteria - first singleton birth (from 22 weeks' gestation) between 1967 and 2002, Exclusion criteria	Determinant All PE N = 34 824 Term PE N = 26 708 Preterm PE N = 5886	Controls All No PE N = 801 323 Term no PE N = 712 181	Primary outcomes: CVD mortality Secondary outcomes: Follow up: Not reported, but up to 40 years	Primary outcomes: <table><tr><th colspan="8">Table 1 Long term mortality from cardiovascular* and other causes in women with pre-eclampsia during first singleton pregnancy</th></tr><tr><th rowspan="2">Outcome of first pregnancy</th><th rowspan="2">No of women</th><th colspan="2">All deaths</th><th colspan="2">Cardiovascular deaths</th><th colspan="2">Non-cardiovascular deaths†</th></tr><tr><th>No of deaths (per 1000)</th><th>Adjusted hazard ratio (95% CI)‡</th><th>No of deaths (per 1000)</th><th>Adjusted hazard ratio (95% CI)‡</th><th>No of deaths (per 1000)</th><th>Adjusted hazard ratio (95% CI)‡</th></tr><tr><td colspan="8">All women</td></tr><tr><td>No pre-eclampsia</td><td>801 323</td><td>22 (2.7)</td><td>1.0 (reference)</td><td>230 (3.0)</td><td>1.0 (reference)</td><td>18 456 (23.0)</td><td>1.0 (reference)</td></tr><tr><td>All pre-eclampsia</td><td>34 824</td><td>902 (25.9)</td><td>1.1 (1.0 to 1.1)</td><td>176 (5.1)</td><td>1.9 (1.6 to 2.2)</td><td>660 (19.0)</td><td>0.93 (0.86 to 1.00)</td></tr><tr><td>No pre-eclampsia, term birth</td><td>712 181</td><td>19 214 (27.0)</td><td>1.0 (reference)</td><td>2011 (2.8)</td><td>1.0 (reference)</td><td>16 129 (22.6)</td><td>1.0 (reference)</td></tr><tr><td>Term pre-eclampsia</td><td>26 708</td><td>674 (25.2)</td><td>1.0 (0.94 to 1.1)</td><td>115 (4.3)</td><td>1.6 (1.4 to 2.0)</td><td>512 (19.2)</td><td>0.92 (0.85 to 1.01)</td></tr><tr><td>Preterm pre-eclampsia</td><td>5886</td><td>169 (28.7)</td><td>1.4 (1.2 to 1.6)</td><td>45 (7.6)</td><td>3.7 (2.7 to 4.8)</td><td>111 (18.9)</td><td>1.08 (0.89 to 1.31)</td></tr><tr><td colspan="8">Women with one lifetime pregnancy</td></tr><tr><td>No pre-eclampsia, term birth</td><td>112 206</td><td>5311 (47.3)</td><td>1.9 (1.8 to 1.9)</td><td>596 (5.3)</td><td>2.0 (1.8 to 2.2)</td><td>4362 (39.1)</td><td>1.8 (1.8 to 1.9)</td></tr><tr><td>Term pre-eclampsia</td><td>4758</td><td>227 (47.7)</td><td>1.8 (1.6 to 2.1)</td><td>47 (9.9)</td><td>3.4 (2.6 to 4.6)</td><td>163 (34.3)</td><td>1.6 (1.4 to 1.9)</td></tr><tr><td>Preterm pre-eclampsia</td><td>1426</td><td>92 (64.5)</td><td>3.1 (2.5 to 3.9)</td><td>29 (20.3)</td><td>9.4 (6.5 to 13.7)</td><td>57 (40.0)</td><td>2.3 (1.7 to 3.0)</td></tr><tr><td colspan="8">Women with two or more lifetime pregnancies</td></tr><tr><td>No pre-eclampsia, term birth</td><td>599 973</td><td>13 903 (23.2)</td><td>1.0 (reference)</td><td>1415 (2.4)</td><td>1.0 (reference)</td><td>11 746 (19.6)</td><td>1.0 (reference)</td></tr><tr><td>Term pre-eclampsia</td><td>21 950</td><td>447 (20.4)</td><td>1.0 (0.90 to 1.1)</td><td>68 (3.1)</td><td>1.5 (1.2 to 2.0)</td><td>349 (15.9)</td><td>0.93 (0.84 to 1.04)</td></tr><tr><td>Preterm pre-eclampsia</td><td>4460</td><td>77 (17.3)</td><td>1.1 (0.87 to 1.4)</td><td>16 (3.6)</td><td>2.4 (1.5 to 3.9)</td><td>54 (12.1)</td><td>0.89 (0.68 to 1.2)</td></tr></table> *Ischaemic heart disease and stroke combined, excluding other circulatory conditions (see table 2). †Excluding all circulatory conditions. ‡Adjusted for maternal education (three categories), maternal age at first birth, and year of first birth. We explored the possible role of diabetes by excluding 4322 (0.5%) women with recorded pre-gestational or gestational diabetes in their first pregnancy. After excluding these women, the adjusted hazard ratio of cardiovascular mortality with preterm pre-eclampsia fell from 9.4 (95% confidence interval 6.5 to 13.7; table 1) to 6.8 (4.3 to 11). A corresponding exclusion of women with pre-existing hypertension had little effect on the hazard ratios	Table 1 Long term mortality from cardiovascular* and other causes in women with pre-eclampsia during first singleton pregnancy								Outcome of first pregnancy	No of women	All deaths		Cardiovascular deaths		Non-cardiovascular deaths†		No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)‡	No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)‡	No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)‡	All women								No pre-eclampsia	801 323	22 (2.7)	1.0 (reference)	230 (3.0)	1.0 (reference)	18 456 (23.0)	1.0 (reference)	All pre-eclampsia	34 824	902 (25.9)	1.1 (1.0 to 1.1)	176 (5.1)	1.9 (1.6 to 2.2)	660 (19.0)	0.93 (0.86 to 1.00)	No pre-eclampsia, term birth	712 181	19 214 (27.0)	1.0 (reference)	2011 (2.8)	1.0 (reference)	16 129 (22.6)	1.0 (reference)	Term pre-eclampsia	26 708	674 (25.2)	1.0 (0.94 to 1.1)	115 (4.3)	1.6 (1.4 to 2.0)	512 (19.2)	0.92 (0.85 to 1.01)	Preterm pre-eclampsia	5886	169 (28.7)	1.4 (1.2 to 1.6)	45 (7.6)	3.7 (2.7 to 4.8)	111 (18.9)	1.08 (0.89 to 1.31)	Women with one lifetime pregnancy								No pre-eclampsia, term birth	112 206	5311 (47.3)	1.9 (1.8 to 1.9)	596 (5.3)	2.0 (1.8 to 2.2)	4362 (39.1)	1.8 (1.8 to 1.9)	Term pre-eclampsia	4758	227 (47.7)	1.8 (1.6 to 2.1)	47 (9.9)	3.4 (2.6 to 4.6)	163 (34.3)	1.6 (1.4 to 1.9)	Preterm pre-eclampsia	1426	92 (64.5)	3.1 (2.5 to 3.9)	29 (20.3)	9.4 (6.5 to 13.7)	57 (40.0)	2.3 (1.7 to 3.0)	Women with two or more lifetime pregnancies								No pre-eclampsia, term birth	599 973	13 903 (23.2)	1.0 (reference)	1415 (2.4)	1.0 (reference)	11 746 (19.6)	1.0 (reference)	Term pre-eclampsia	21 950	447 (20.4)	1.0 (0.90 to 1.1)	68 (3.1)	1.5 (1.2 to 2.0)	349 (15.9)	0.93 (0.84 to 1.04)	Preterm pre-eclampsia	4460	77 (17.3)	1.1 (0.87 to 1.4)	16 (3.6)	2.4 (1.5 to 3.9)	54 (12.1)	0.89 (0.68 to 1.2)	Clearly defined groups: Yes, preeclampsia was defined as an increased blood pressure after 20 weeks' gestation (defined as blood pressure 140/90 mm Hg or greater; or an increase in systolic blood pressure of ≥ 30 mm Hg or increase in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg, from measurements before 20 weeks of gestation), and proteinuria (≥ 0.3 g in 24 h urine specimen, or ≥ 1 point increase on urinary dipstick). Preterm birth is defined as a delivery occurring between 22 and 36 completed weeks of gestation. Selection bias: Method of assessing the outcome appropriately: Yes, using the national identification number, we linked each mother to her births for the period 1967-2009. Data for these women were linked to the national
Table 1 Long term mortality from cardiovascular* and other causes in women with pre-eclampsia during first singleton pregnancy																																																																																																																																													
Outcome of first pregnancy	No of women	All deaths		Cardiovascular deaths		Non-cardiovascular deaths†																																																																																																																																							
		No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)‡	No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)‡	No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)‡																																																																																																																																						
All women																																																																																																																																													
No pre-eclampsia	801 323	22 (2.7)	1.0 (reference)	230 (3.0)	1.0 (reference)	18 456 (23.0)	1.0 (reference)																																																																																																																																						
All pre-eclampsia	34 824	902 (25.9)	1.1 (1.0 to 1.1)	176 (5.1)	1.9 (1.6 to 2.2)	660 (19.0)	0.93 (0.86 to 1.00)																																																																																																																																						
No pre-eclampsia, term birth	712 181	19 214 (27.0)	1.0 (reference)	2011 (2.8)	1.0 (reference)	16 129 (22.6)	1.0 (reference)																																																																																																																																						
Term pre-eclampsia	26 708	674 (25.2)	1.0 (0.94 to 1.1)	115 (4.3)	1.6 (1.4 to 2.0)	512 (19.2)	0.92 (0.85 to 1.01)																																																																																																																																						
Preterm pre-eclampsia	5886	169 (28.7)	1.4 (1.2 to 1.6)	45 (7.6)	3.7 (2.7 to 4.8)	111 (18.9)	1.08 (0.89 to 1.31)																																																																																																																																						
Women with one lifetime pregnancy																																																																																																																																													
No pre-eclampsia, term birth	112 206	5311 (47.3)	1.9 (1.8 to 1.9)	596 (5.3)	2.0 (1.8 to 2.2)	4362 (39.1)	1.8 (1.8 to 1.9)																																																																																																																																						
Term pre-eclampsia	4758	227 (47.7)	1.8 (1.6 to 2.1)	47 (9.9)	3.4 (2.6 to 4.6)	163 (34.3)	1.6 (1.4 to 1.9)																																																																																																																																						
Preterm pre-eclampsia	1426	92 (64.5)	3.1 (2.5 to 3.9)	29 (20.3)	9.4 (6.5 to 13.7)	57 (40.0)	2.3 (1.7 to 3.0)																																																																																																																																						
Women with two or more lifetime pregnancies																																																																																																																																													
No pre-eclampsia, term birth	599 973	13 903 (23.2)	1.0 (reference)	1415 (2.4)	1.0 (reference)	11 746 (19.6)	1.0 (reference)																																																																																																																																						
Term pre-eclampsia	21 950	447 (20.4)	1.0 (0.90 to 1.1)	68 (3.1)	1.5 (1.2 to 2.0)	349 (15.9)	0.93 (0.84 to 1.04)																																																																																																																																						
Preterm pre-eclampsia	4460	77 (17.3)	1.1 (0.87 to 1.4)	16 (3.6)	2.4 (1.5 to 3.9)	54 (12.1)	0.89 (0.68 to 1.2)																																																																																																																																						

						Table 2 Long term mortality from circulatory causes in women with pre-eclampsia during first singleton pregnancy <table><thead><tr><th rowspan="2">Outcome of first pregnancy</th><th rowspan="2">No of women</th><th colspan="2">Ischaemic heart disease (codes I20-I25)*</th><th colspan="2">Cerebrovascular disease (stroke, codes I60-I89)*</th><th colspan="2">All other circulatory causes</th></tr><tr><th>No of deaths (per 1000)</th><th>Adjusted hazard ratio (95% CI)†</th><th>No of deaths (per 1000)</th><th>Adjusted hazard ratio (95% CI)†</th><th>No of deaths (per 1000)</th><th>Adjusted hazard ratio (95% CI)†</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="8">Women with one lifetime pregnancy</td></tr><tr><td>No pre-eclampsia, term birth</td><td>112 208</td><td>313 (2.6)</td><td>2.0 (1.8 to 2.4)</td><td>294 (2.6)</td><td>1.9 (1.6 to 2.2)</td><td>332 (3.0)</td><td>2.0 (1.8 to 2.4)</td></tr><tr><td>Term pre-eclampsia</td><td>4798</td><td>34 (7.1)</td><td>4.7 (3.3 to 6.7)</td><td>14 (2.9)</td><td>2.1 (1.2 to 3.6)</td><td>17 (3.6)</td><td>2.4 (1.5 to 3.9)</td></tr><tr><td>Preterm pre-eclampsia</td><td>1426</td><td>15 (10.5)</td><td>9.3 (5.5 to 15.6)</td><td>16 (11.2)</td><td>10.4 (6.3 to 17.2)</td><td>6 (4.2)</td><td>3.6 (1.6 to 8.0)</td></tr><tr><td colspan="8">Women with two or more lifetime pregnancies</td></tr><tr><td>No pre-eclampsia, term birth</td><td>599 973</td><td>675 (1.1)</td><td>1.0 (reference)</td><td>759 (1.3)</td><td>1.0 (reference)</td><td>742 (1.2)</td><td>1.0 (reference)</td></tr><tr><td>Term pre-eclampsia</td><td>21 950</td><td>37 (1.7)</td><td>1.7 (1.2 to 2.4)</td><td>32 (1.5)</td><td>1.4 (0.95 to 1.91)</td><td>30 (1.3)</td><td>1.3 (0.89 to 1.8)</td></tr><tr><td>Preterm pre-eclampsia</td><td>4460</td><td>12 (2.7)</td><td>3.7 (2.1 to 6.6)</td><td>4 (0.90)</td><td>1.12 (0.42 to 3.0)</td><td>7 (1.6)</td><td>1.9 (0.91 to 4.0)</td></tr></tbody></table> *ICD-10 codes. ICD-10 covered the years 1996-2009, ICD-8 and ICD-9 covered years 1967-95 (see Methods). †Adjusted for maternal education (three categories), maternal age at first birth, and year of first birth. Table 3 Long term cardiovascular death in women with recurrent pre-eclampsia in second, third, or fourth pregnancies <table><thead><tr><th rowspan="2">Pre-eclampsia in first pregnancy</th><th colspan="2">No of recurrences of pre-eclampsia in second, third, or fourth pregnancies</th><th rowspan="2">No of women</th><th rowspan="2">Maternal deaths (per 1000)</th><th rowspan="2">Adjusted hazard ratio (95% CI)*</th></tr><tr><th colspan="2"></th></tr></thead><tbody><tr><td>No</td><td colspan="2">0</td><td>643 559</td><td>1555 (2.4)</td><td>1.0 (reference)</td></tr><tr><td>Yes</td><td colspan="2">0</td><td>22 279</td><td>68 (3.1)</td><td>1.5 (1.2 to 1.9)</td></tr><tr><td>No</td><td colspan="2">1</td><td>13 792</td><td>61 (4.4)</td><td>2.0 (1.5 to 2.6)</td></tr><tr><td>Yes</td><td colspan="2">1</td><td>4718</td><td>16 (3.4)</td><td>2.0 (1.2 to 3.3)</td></tr><tr><td>No</td><td colspan="2">≥2</td><td>719</td><td>5 (6.9)</td><td>3.8 (1.6 to 9.1)</td></tr><tr><td>Yes</td><td colspan="2">≥2</td><td>548</td><td>4 (7.3)</td><td>5.0 (1.9 to 13.3)</td></tr><tr><td>No</td><td colspan="2">≥1</td><td>14 511</td><td>66 (4.5)</td><td>2.1 (1.6 to 2.7)</td></tr><tr><td>Yes</td><td colspan="2">≥1</td><td>5266</td><td>20 (3.8)</td><td>2.3 (1.5 to 3.6)</td></tr><tr><td>No and yes combined</td><td colspan="2">≥1</td><td>19 777</td><td>86 (4.3)</td><td>2.1 (1.8 to 2.6)</td></tr></tbody></table> *Adjusted for maternal education (three categories), maternal age at first birth, and year of first birth.	Outcome of first pregnancy	No of women	Ischaemic heart disease (codes I20-I25)*		Cerebrovascular disease (stroke, codes I60-I89)*		All other circulatory causes		No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)†	No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)†	No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)†	Women with one lifetime pregnancy								No pre-eclampsia, term birth	112 208	313 (2.6)	2.0 (1.8 to 2.4)	294 (2.6)	1.9 (1.6 to 2.2)	332 (3.0)	2.0 (1.8 to 2.4)	Term pre-eclampsia	4798	34 (7.1)	4.7 (3.3 to 6.7)	14 (2.9)	2.1 (1.2 to 3.6)	17 (3.6)	2.4 (1.5 to 3.9)	Preterm pre-eclampsia	1426	15 (10.5)	9.3 (5.5 to 15.6)	16 (11.2)	10.4 (6.3 to 17.2)	6 (4.2)	3.6 (1.6 to 8.0)	Women with two or more lifetime pregnancies								No pre-eclampsia, term birth	599 973	675 (1.1)	1.0 (reference)	759 (1.3)	1.0 (reference)	742 (1.2)	1.0 (reference)	Term pre-eclampsia	21 950	37 (1.7)	1.7 (1.2 to 2.4)	32 (1.5)	1.4 (0.95 to 1.91)	30 (1.3)	1.3 (0.89 to 1.8)	Preterm pre-eclampsia	4460	12 (2.7)	3.7 (2.1 to 6.6)	4 (0.90)	1.12 (0.42 to 3.0)	7 (1.6)	1.9 (0.91 to 4.0)	Pre-eclampsia in first pregnancy	No of recurrences of pre-eclampsia in second, third, or fourth pregnancies		No of women	Maternal deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)*			No	0		643 559	1555 (2.4)	1.0 (reference)	Yes	0		22 279	68 (3.1)	1.5 (1.2 to 1.9)	No	1		13 792	61 (4.4)	2.0 (1.5 to 2.6)	Yes	1		4718	16 (3.4)	2.0 (1.2 to 3.3)	No	≥2		719	5 (6.9)	3.8 (1.6 to 9.1)	Yes	≥2		548	4 (7.3)	5.0 (1.9 to 13.3)	No	≥1		14 511	66 (4.5)	2.1 (1.6 to 2.7)	Yes	≥1		5266	20 (3.8)	2.3 (1.5 to 3.6)	No and yes combined	≥1		19 777	86 (4.3)	2.1 (1.8 to 2.6)	Cause of Death Registry through December 2009. We classified causes of maternal death according to ICD-10 for the years 1996-2009, ICD-9 for 1986-95, and ICD-8 for 1969-85). Selective loss to follow up: Loss to follow-up owing to emigration from Norway was low (<1%). Identification confounders and correction in analysis: Adjusted for maternal education (three categories), maternal age at first birth, and year of first birth. No adjustment for smoking and BMI! Funding: The study has been supported by grants from the Norwegian Research Council and by the Intramural Research Program of the National Institute of Environmental Health Sciences, National Institute of Health.
Outcome of first pregnancy	No of women	Ischaemic heart disease (codes I20-I25)*		Cerebrovascular disease (stroke, codes I60-I89)*		All other circulatory causes																																																																																																																																													
		No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)†	No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)†	No of deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)†																																																																																																																																												
Women with one lifetime pregnancy																																																																																																																																																			
No pre-eclampsia, term birth	112 208	313 (2.6)	2.0 (1.8 to 2.4)	294 (2.6)	1.9 (1.6 to 2.2)	332 (3.0)	2.0 (1.8 to 2.4)																																																																																																																																												
Term pre-eclampsia	4798	34 (7.1)	4.7 (3.3 to 6.7)	14 (2.9)	2.1 (1.2 to 3.6)	17 (3.6)	2.4 (1.5 to 3.9)																																																																																																																																												
Preterm pre-eclampsia	1426	15 (10.5)	9.3 (5.5 to 15.6)	16 (11.2)	10.4 (6.3 to 17.2)	6 (4.2)	3.6 (1.6 to 8.0)																																																																																																																																												
Women with two or more lifetime pregnancies																																																																																																																																																			
No pre-eclampsia, term birth	599 973	675 (1.1)	1.0 (reference)	759 (1.3)	1.0 (reference)	742 (1.2)	1.0 (reference)																																																																																																																																												
Term pre-eclampsia	21 950	37 (1.7)	1.7 (1.2 to 2.4)	32 (1.5)	1.4 (0.95 to 1.91)	30 (1.3)	1.3 (0.89 to 1.8)																																																																																																																																												
Preterm pre-eclampsia	4460	12 (2.7)	3.7 (2.1 to 6.6)	4 (0.90)	1.12 (0.42 to 3.0)	7 (1.6)	1.9 (0.91 to 4.0)																																																																																																																																												
Pre-eclampsia in first pregnancy	No of recurrences of pre-eclampsia in second, third, or fourth pregnancies		No of women	Maternal deaths (per 1000)	Adjusted hazard ratio (95% CI)*																																																																																																																																														
No	0		643 559	1555 (2.4)	1.0 (reference)																																																																																																																																														
Yes	0		22 279	68 (3.1)	1.5 (1.2 to 1.9)																																																																																																																																														
No	1		13 792	61 (4.4)	2.0 (1.5 to 2.6)																																																																																																																																														
Yes	1		4718	16 (3.4)	2.0 (1.2 to 3.3)																																																																																																																																														
No	≥2		719	5 (6.9)	3.8 (1.6 to 9.1)																																																																																																																																														
Yes	≥2		548	4 (7.3)	5.0 (1.9 to 13.3)																																																																																																																																														
No	≥1		14 511	66 (4.5)	2.1 (1.6 to 2.7)																																																																																																																																														
Yes	≥1		5266	20 (3.8)	2.3 (1.5 to 3.6)																																																																																																																																														
No and yes combined	≥1		19 777	86 (4.3)	2.1 (1.8 to 2.6)																																																																																																																																														
Smith, 2001	Design Cohort study N total = 129 920 Country UK	Aim of the study To investigate whether pregnancy complications associated with low birthweight are related to risk of subsequent IHD in the mother. Inclusion criteria 1. SMR2 database: all singleton first births of a live baby between 1981 and 1985 Exclusion criteria 1. still births 2. birth < 24 wks 3. birthweight < 500 g 4. previous pregnancy other than induced abortion or miscarriage	Determinant PE N = 22 781	Controls No PE N = 107 139	Primary outcomes: 1. death from any cause 2. death due to IHD 3. any IHD event Secondary outcomes: Follow up: 15-19 years	Primary outcomes: There were 22 781 women with a hypertensive disease of pregnancy (17.5%)	Clearly defined groups: Yes, pre-eclampsia was defined as hypertension in pregnancy, childbirth, or the puerperium, not specified as pre-existing, with albuminuria, oedema, or both. Selection bias: Not expected. Method of assessing the outcome appropriately: The Scottish Morbidity Record (SMR) system collects routine discharge data on all patients admitted to Scottish National Health Service acute (SMR1) and maternity (SMR2) hospitals. The Information and Statistics Division of the Common Services Agency links all SMR records for an individual patient to each other and to the General Registrar's Office death database. Birthweight was categorised by quintiles specific for sex and gestational age IHD was defined by an International Classification																																																																																																																																												

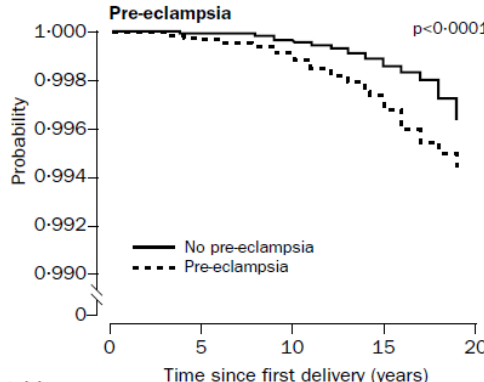
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

of Diseases (ICD) code of 410–414 (ninth revision) or I20–I25 (tenth revision) in the principal position.

Selective loss to follow up:
Yes, complete data were available for 95.6% of women.

Identification confounders and correction in analysis:
Yes, adjustment for socioeconomic deprivation, maternal height and age, and essential hypertension, lowest birthweight quintile, preterm delivery, and pre-eclampsia.
No adjustment for smoking.

Funding:
This project was funded by a grant from the Chief Scientist’s Office of the Scottish Executive Health Department (CZG/4/2/22).

						 Pre-eclampsia Probability Time since first delivery (years) — No pre-eclampsia - - - Pre-eclampsia $p<0.0001$ Number at risk <table><tr><th></th><th>0</th><th>5</th><th>10</th><th>15</th><th>20</th></tr><tr><td>No pre-eclampsia</td><td>106509</td><td>106364</td><td>106111</td><td>84487</td><td></td></tr><tr><td>Pre-eclampsia</td><td>22781</td><td>22744</td><td>22669</td><td>18409</td><td></td></tr></table> Kaplan-Meier plots of cumulative probability of survival without admission for IHD or death from IHD after first pregnancy in relation to birthweight quintile, preterm delivery, and diagnosis of pre-eclampsia during pregnancy		0	5	10	15	20	No pre-eclampsia	106509	106364	106111	84487		Pre-eclampsia	22781	22744	22669	18409																																								
	0	5	10	15	20																																																										
No pre-eclampsia	106509	106364	106111	84487																																																											
Pre-eclampsia	22781	22744	22669	18409																																																											
Spaan 2009	Design Case-control study N = 51 Country Netherlands	Aim of the study: To test whether preeclampsia predisposes to central hemodynamic and renal impairments 20 years after pregnancy. Inclusion criteria - women who delivered after a preeclamptic pregnancy in the period between 1979 and 1987 at the Department of Obstetrics of the Academic Hospital of Maastricht in the Netherlands. - Controls: for every primiparous preeclamptic woman, we selected chronologically from the birth register the next two matching primiparous women with uncomplicated	Determinant PE N = 22	Controls Uncomplicated pregnancy N = 29	Primary outcomes: HT and stroke Secondary outcomes: Follow up: 23 year	Primary outcomes: Table 1. Characteristics of the Study Population <table><tr><th></th><th>Controls (n=29)</th><th>Formerly Preeclamptic (n=22)</th><th>P</th></tr><tr><td>Age (y)</td><td>49.8±3.9</td><td>49.0±3.9</td><td>.48</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)</td><td>25.5±3.5</td><td>25.0±3.6</td><td>.63</td></tr><tr><td>Smoking</td><td>10 (35)</td><td>3 (14)</td><td>.09</td></tr><tr><td>Postmenopausal</td><td>5 (17)</td><td>8 (36)</td><td>.12</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>2 (7)</td><td>12 (55)</td><td><.01</td></tr><tr><td>Stroke</td><td>1 (3)</td><td>2 (9)</td><td>.40</td></tr><tr><td>Thrombosis</td><td>1 (3)</td><td>3 (13)</td><td>.18</td></tr><tr><td>GA at birth (wk)</td><td>40 4/7 (38–42)</td><td>34 6/7 (27–43)</td><td><.01</td></tr><tr><td>Birth weight (g)</td><td>3,574 (2,730–4,500)</td><td>1,801 (880–3,350)</td><td><.01</td></tr><tr><td>Early-onset PE</td><td>—</td><td>9 (41)</td><td></td></tr><tr><td>Parity</td><td>2.2 (1–4)</td><td>1.7 (1–3)</td><td>.04</td></tr><tr><td>Recurrent PE</td><td>—</td><td>5 (23)</td><td></td></tr><tr><td>FU (y)</td><td>23 (20–28)</td><td>23 (20–28)</td><td>.12</td></tr></table> BMI, body mass index; GA, gestational age; PE, preeclampsia; FU, follow-up time, years elapsed since preeclamptic or control pregnancy. Data are mean±standard deviation, n (%), or mean (minimum–maximum) unless otherwise specified.		Controls (n=29)	Formerly Preeclamptic (n=22)	P	Age (y)	49.8±3.9	49.0±3.9	.48	BMI (kg/m ²)	25.5±3.5	25.0±3.6	.63	Smoking	10 (35)	3 (14)	.09	Postmenopausal	5 (17)	8 (36)	.12	Hypertension	2 (7)	12 (55)	<.01	Stroke	1 (3)	2 (9)	.40	Thrombosis	1 (3)	3 (13)	.18	GA at birth (wk)	40 4/7 (38–42)	34 6/7 (27–43)	<.01	Birth weight (g)	3,574 (2,730–4,500)	1,801 (880–3,350)	<.01	Early-onset PE	—	9 (41)		Parity	2.2 (1–4)	1.7 (1–3)	.04	Recurrent PE	—	5 (23)		FU (y)	23 (20–28)	23 (20–28)	.12	Clearly defined groups: Preeclampsia was defined according to the criteria of the Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Early-onset preeclampsia was defined as preeclampsia resulting in birth before a gestational age of 34 weeks. An uncomplicated pregnancy was defined as a term singleton pregnancy without complications such as fetal growth restriction, pregnancy-induced hypertension, or gestational diabetes. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Yes, hypertension was defined as blood pressure above 140/90 mm Hg during the measurement session, using antihypertensive drugs, or both. Antihypertensive drugs were discontinued 2 weeks before the measurements. Participants did not drink caffeine- or alcohol-containing beverages and
	Controls (n=29)	Formerly Preeclamptic (n=22)	P																																																												
Age (y)	49.8±3.9	49.0±3.9	.48																																																												
BMI (kg/m ²)	25.5±3.5	25.0±3.6	.63																																																												
Smoking	10 (35)	3 (14)	.09																																																												
Postmenopausal	5 (17)	8 (36)	.12																																																												
Hypertension	2 (7)	12 (55)	<.01																																																												
Stroke	1 (3)	2 (9)	.40																																																												
Thrombosis	1 (3)	3 (13)	.18																																																												
GA at birth (wk)	40 4/7 (38–42)	34 6/7 (27–43)	<.01																																																												
Birth weight (g)	3,574 (2,730–4,500)	1,801 (880–3,350)	<.01																																																												
Early-onset PE	—	9 (41)																																																													
Parity	2.2 (1–4)	1.7 (1–3)	.04																																																												
Recurrent PE	—	5 (23)																																																													
FU (y)	23 (20–28)	23 (20–28)	.12																																																												

		pregnancies and deliveries. Exclusion criteria - no recent address - died - women with preexistent hypertension, diabetes mellitus, renal disease, current cancer therapy or chronic use of corticosteroid medication.				Table 2. Cardiovascular and Renal Variables Measured 23 years After Pregnancy in Formerly Preeclamptic Women and Parous Controls <table><thead><tr><th></th><th>Controls (n=29)</th><th>Formerly Preeclamptic (n=22)</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>Blood pressure (mm Hg)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Systolic</td><td>117±15</td><td>132±17</td><td>.001</td></tr><tr><td>Diastolic</td><td>72±9</td><td>80±12</td><td>.005</td></tr><tr><td>Mean arterial pressure</td><td>88±10</td><td>100±12</td><td>.001</td></tr><tr><td>Pulse pressure</td><td>45±11</td><td>52±11</td><td>.021</td></tr><tr><td>Heart rate (bpm)</td><td>66±7</td><td>69±8</td><td>.288</td></tr><tr><td>Cardiovascular</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cardiac output (L/min)</td><td>5.0±0.7</td><td>4.8±0.7</td><td>.268</td></tr><tr><td>Cardiac index (L/min/m²)</td><td>2.8±0.4</td><td>2.8±0.4</td><td>.583</td></tr><tr><td>LV ejection fraction (%)</td><td>61 (58-64)</td><td>65 (59-66)</td><td>.145</td></tr><tr><td>E/A ratio</td><td>1.1 (1.0-1.5)</td><td>1.2 (1.0-1.5)</td><td>.969</td></tr><tr><td>LV mass-index (g/m²)</td><td>76 (67-88)</td><td>88 (72-97)</td><td>.097</td></tr><tr><td>TPVR (100 dyne · s/cm²)</td><td>14.6±1.9</td><td>17.5±2.5</td><td><.001</td></tr><tr><td>Arterial compliance (mL/mm Hg)</td><td>1.6±0.3</td><td>1.3±0.3</td><td><.001</td></tr><tr><td>Renal function</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Creat clear (mL/min/1.73 m²)</td><td>100±19</td><td>88±15</td><td>.023</td></tr><tr><td>ERPF (mL/min/1.73 m²)</td><td>463±83</td><td>399±61</td><td>.003</td></tr><tr><td>ERBF (mL/min/1.73 m²)</td><td>768±138</td><td>675±103</td><td>.011</td></tr><tr><td>RVR (100 dyne · s/cm²/1.73 m²)</td><td>95±20</td><td>122±28</td><td><.001</td></tr><tr><td>Microalbuminuria (more than 3.5 g/mol)</td><td>3 (10)</td><td>2 (9)</td><td>.881</td></tr></tbody></table> bpm, beats per minute; LV, left ventricle; E/A, early and late diastolic peak flow velocity; TPVR, total peripheral vascular resistance; Creat clear, creatinine clearance; ERPF, effective renal plasma flow; ERBF, effective renal blood flow; RVR, renal vascular resistance. Data are mean±standard deviation, median (interquartile range), or n (%) unless otherwise specified. Table 3. Comparison of Normotensive and Hypertensive Formerly Preeclamptic Women With Parous Controls <table><thead><tr><th></th><th>Controls (n=29)</th><th>Normotensive PE (n=10)</th><th>Hypertensive PE (n=12)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Blood pressure (mm Hg)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Systolic</td><td>117±15</td><td>124±14</td><td>130±16*</td></tr><tr><td>Diastolic</td><td>72±9</td><td>75±10</td><td>84±12*</td></tr><tr><td>Mean arterial pressure</td><td>88±10</td><td>95±11</td><td>104±13*</td></tr><tr><td>Pulse pressure</td><td>45±11</td><td>49±9</td><td>55±13*</td></tr><tr><td>Heart rate (bpm)</td><td>66±7</td><td>66±9</td><td>71±6</td></tr><tr><td>Cardiovascular</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cardiac output (L/min)</td><td>5.0±0.7</td><td>4.6±0.8</td><td>4.9±0.6</td></tr><tr><td>Cardiac index (L/min/m²)</td><td>2.8±0.4</td><td>2.7±0.4</td><td>2.8±0.4</td></tr><tr><td>LV ejection fraction (%)</td><td>61 (58-64)</td><td>64 (58-67)</td><td>65 (59-66)</td></tr><tr><td>E/A ratio</td><td>1.1 (1.0-1.5)</td><td>1.4 (1.1-1.6)</td><td>1.1 (0.9-1.3)</td></tr><tr><td>LV mass-index (g/m²)</td><td>76 (67-88)</td><td>79 (69-88)</td><td>90 (79-88)</td></tr><tr><td>TPVR (100 dyne · s/cm²)</td><td>14.6±1.9</td><td>17.1±2.5*</td><td>17.9±2.5*</td></tr><tr><td>Arterial compliance (mL/mm Hg)</td><td>1.6±0.3</td><td>1.3±0.2*</td><td>1.3±0.4*</td></tr><tr><td>Renal function</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Creat clear (mL/min/1.73 m²)</td><td>100±19</td><td>91±11</td><td>86±18</td></tr><tr><td>ERPF (mL/min/1.73 m²)</td><td>463±83</td><td>399±66*</td><td>398±60*</td></tr><tr><td>ERBF (mL/min/1.73 m²)</td><td>768±138</td><td>671±122</td><td>678±90</td></tr><tr><td>RVR (100 dyne · s/cm²/1.73 m²)</td><td>95±20</td><td>118±35*</td><td>125±21*</td></tr><tr><td>Microalbuminuria (more than 3.5 g/mol)</td><td>3 (10)</td><td>0</td><td>2 (17)</td></tr></tbody></table> PE, preeclampsia; bpm, beats per minute; LV, left ventricle; E/A, early and late diastolic peak flow velocity; TPVR, total peripheral vascular resistance; Creat clear, creatinine clearance; ERPF, effective renal plasma flow; ERBF, effective renal blood flow; RVR, renal vascular resistance. Data are mean±standard deviation, median (interquartile range), or n (%) unless otherwise specified. * P<.01, compared with controls. † P<.05, compared with controls.		Controls (n=29)	Formerly Preeclamptic (n=22)	P	Blood pressure (mm Hg)				Systolic	117±15	132±17	.001	Diastolic	72±9	80±12	.005	Mean arterial pressure	88±10	100±12	.001	Pulse pressure	45±11	52±11	.021	Heart rate (bpm)	66±7	69±8	.288	Cardiovascular				Cardiac output (L/min)	5.0±0.7	4.8±0.7	.268	Cardiac index (L/min/m ²)	2.8±0.4	2.8±0.4	.583	LV ejection fraction (%)	61 (58-64)	65 (59-66)	.145	E/A ratio	1.1 (1.0-1.5)	1.2 (1.0-1.5)	.969	LV mass-index (g/m ²)	76 (67-88)	88 (72-97)	.097	TPVR (100 dyne · s/cm ²)	14.6±1.9	17.5±2.5	<.001	Arterial compliance (mL/mm Hg)	1.6±0.3	1.3±0.3	<.001	Renal function				Creat clear (mL/min/1.73 m ²)	100±19	88±15	.023	ERPF (mL/min/1.73 m ²)	463±83	399±61	.003	ERBF (mL/min/1.73 m ²)	768±138	675±103	.011	RVR (100 dyne · s/cm ² /1.73 m ²)	95±20	122±28	<.001	Microalbuminuria (more than 3.5 g/mol)	3 (10)	2 (9)	.881		Controls (n=29)	Normotensive PE (n=10)	Hypertensive PE (n=12)	Blood pressure (mm Hg)				Systolic	117±15	124±14	130±16*	Diastolic	72±9	75±10	84±12*	Mean arterial pressure	88±10	95±11	104±13*	Pulse pressure	45±11	49±9	55±13*	Heart rate (bpm)	66±7	66±9	71±6	Cardiovascular				Cardiac output (L/min)	5.0±0.7	4.6±0.8	4.9±0.6	Cardiac index (L/min/m ²)	2.8±0.4	2.7±0.4	2.8±0.4	LV ejection fraction (%)	61 (58-64)	64 (58-67)	65 (59-66)	E/A ratio	1.1 (1.0-1.5)	1.4 (1.1-1.6)	1.1 (0.9-1.3)	LV mass-index (g/m ²)	76 (67-88)	79 (69-88)	90 (79-88)	TPVR (100 dyne · s/cm ²)	14.6±1.9	17.1±2.5*	17.9±2.5*	Arterial compliance (mL/mm Hg)	1.6±0.3	1.3±0.2*	1.3±0.4*	Renal function				Creat clear (mL/min/1.73 m ²)	100±19	91±11	86±18	ERPF (mL/min/1.73 m ²)	463±83	399±66*	398±60*	ERBF (mL/min/1.73 m ²)	768±138	671±122	678±90	RVR (100 dyne · s/cm ² /1.73 m ²)	95±20	118±35*	125±21*	Microalbuminuria (more than 3.5 g/mol)	3 (10)	0	2 (17)	refrained from smoking and eating for at least 10 hours before the experiment. Selective loss to follow up: 44 formerly preeclamptic women and 72 parous controls were invited to participate in this study. From these women, 22 formerly preeclamptic women (50%) and 29 controls (40%) gave informed consent to participate. Main reasons for refusal were lack of time (45%), psychological burden (25%), and invasiveness of measurements (10%). Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Funded by Maastricht University Medical Centre, “profileringsfonds.”
	Controls (n=29)	Formerly Preeclamptic (n=22)	P																																																																																																																																																																												
Blood pressure (mm Hg)																																																																																																																																																																															
Systolic	117±15	132±17	.001																																																																																																																																																																												
Diastolic	72±9	80±12	.005																																																																																																																																																																												
Mean arterial pressure	88±10	100±12	.001																																																																																																																																																																												
Pulse pressure	45±11	52±11	.021																																																																																																																																																																												
Heart rate (bpm)	66±7	69±8	.288																																																																																																																																																																												
Cardiovascular																																																																																																																																																																															
Cardiac output (L/min)	5.0±0.7	4.8±0.7	.268																																																																																																																																																																												
Cardiac index (L/min/m ²)	2.8±0.4	2.8±0.4	.583																																																																																																																																																																												
LV ejection fraction (%)	61 (58-64)	65 (59-66)	.145																																																																																																																																																																												
E/A ratio	1.1 (1.0-1.5)	1.2 (1.0-1.5)	.969																																																																																																																																																																												
LV mass-index (g/m ²)	76 (67-88)	88 (72-97)	.097																																																																																																																																																																												
TPVR (100 dyne · s/cm ²)	14.6±1.9	17.5±2.5	<.001																																																																																																																																																																												
Arterial compliance (mL/mm Hg)	1.6±0.3	1.3±0.3	<.001																																																																																																																																																																												
Renal function																																																																																																																																																																															
Creat clear (mL/min/1.73 m ²)	100±19	88±15	.023																																																																																																																																																																												
ERPF (mL/min/1.73 m ²)	463±83	399±61	.003																																																																																																																																																																												
ERBF (mL/min/1.73 m ²)	768±138	675±103	.011																																																																																																																																																																												
RVR (100 dyne · s/cm ² /1.73 m ²)	95±20	122±28	<.001																																																																																																																																																																												
Microalbuminuria (more than 3.5 g/mol)	3 (10)	2 (9)	.881																																																																																																																																																																												
	Controls (n=29)	Normotensive PE (n=10)	Hypertensive PE (n=12)																																																																																																																																																																												
Blood pressure (mm Hg)																																																																																																																																																																															
Systolic	117±15	124±14	130±16*																																																																																																																																																																												
Diastolic	72±9	75±10	84±12*																																																																																																																																																																												
Mean arterial pressure	88±10	95±11	104±13*																																																																																																																																																																												
Pulse pressure	45±11	49±9	55±13*																																																																																																																																																																												
Heart rate (bpm)	66±7	66±9	71±6																																																																																																																																																																												
Cardiovascular																																																																																																																																																																															
Cardiac output (L/min)	5.0±0.7	4.6±0.8	4.9±0.6																																																																																																																																																																												
Cardiac index (L/min/m ²)	2.8±0.4	2.7±0.4	2.8±0.4																																																																																																																																																																												
LV ejection fraction (%)	61 (58-64)	64 (58-67)	65 (59-66)																																																																																																																																																																												
E/A ratio	1.1 (1.0-1.5)	1.4 (1.1-1.6)	1.1 (0.9-1.3)																																																																																																																																																																												
LV mass-index (g/m ²)	76 (67-88)	79 (69-88)	90 (79-88)																																																																																																																																																																												
TPVR (100 dyne · s/cm ²)	14.6±1.9	17.1±2.5*	17.9±2.5*																																																																																																																																																																												
Arterial compliance (mL/mm Hg)	1.6±0.3	1.3±0.2*	1.3±0.4*																																																																																																																																																																												
Renal function																																																																																																																																																																															
Creat clear (mL/min/1.73 m ²)	100±19	91±11	86±18																																																																																																																																																																												
ERPF (mL/min/1.73 m ²)	463±83	399±66*	398±60*																																																																																																																																																																												
ERBF (mL/min/1.73 m ²)	768±138	671±122	678±90																																																																																																																																																																												
RVR (100 dyne · s/cm ² /1.73 m ²)	95±20	118±35*	125±21*																																																																																																																																																																												
Microalbuminuria (more than 3.5 g/mol)	3 (10)	0	2 (17)																																																																																																																																																																												
Svensson 1983	Design Case-control study N = 283 Country Sweden	Aim of the study: To obtain reliable figures for late hypertension as well as to study factors possibly related to future hypertension. Inclusion criteria - women giving birth between 1963-73 at the Ostra Hospital in Goteborg, Sweden - women with pre-eclampsia/hypertension in pregnancy - Exclusion criteria	Determinant HDP N = 237	Controls Normotensive pregnancy N = 46	Primary outcomes: HT Secondary outcomes: Follow up: 7-12 yr	Primary outcomes: <u>TABLE 2</u> Some Characteristics of Women with Hypertension in Pregnancy Compared to a Control Group <table><thead><tr><th></th><th>Mild pre-eclampsia</th><th>Severe</th><th>Hyper-tension</th><th>Control</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age years</td><td>25.4[±]0.4</td><td>30.7[±]1.1</td><td>25.8[±]0.5</td><td>25.4[±]0.6</td></tr><tr><td>Weight at delivery</td><td>79.9[±]1.4</td><td>73.7[±]2.0</td><td>76.3[±]1.1</td><td>70.3[±]0.6</td></tr><tr><td>Weight gain</td><td>14.2[±]0.5</td><td>11.6[±]0.9</td><td>13.1[±]0.5</td><td>12.1[±]0.3</td></tr><tr><td>Order of pregnancy</td><td>1.43[±]0.07</td><td>1.73[±]0.22</td><td>1.50[±]0.08</td><td>1.83[±]0.06</td></tr><tr><td>Family history of hypertension</td><td>49.1%</td><td>65.3%</td><td>62.1%</td><td>(42.3%)</td></tr></tbody></table>		Mild pre-eclampsia	Severe	Hyper-tension	Control	Age years	25.4 [±] 0.4	30.7 [±] 1.1	25.8 [±] 0.5	25.4 [±] 0.6	Weight at delivery	79.9 [±] 1.4	73.7 [±] 2.0	76.3 [±] 1.1	70.3 [±] 0.6	Weight gain	14.2 [±] 0.5	11.6 [±] 0.9	13.1 [±] 0.5	12.1 [±] 0.3	Order of pregnancy	1.43 [±] 0.07	1.73 [±] 0.22	1.50 [±] 0.08	1.83 [±] 0.06	Family history of hypertension	49.1%	65.3%	62.1%	(42.3%)	Clearly defined groups: HDP was defined as a blood pressure ≥140/90 mmHg after the 20th week of gestation. Mild PE ws defined as hypertension combined with proteinuria and edema. Severe PE was defined as BP 160 mmHg systolic or BP 110 mmHg diastolic or proteinuria at least 5 gr/24 hr or 24 hr urinary output <400 ml or cerebral or visual disturbances or pulmonary edema or cyanosis. Selection bias: Possible, selection of control group was not well described Method of assessing the outcome appropriately: Women with HDP were invited to a follow-up study. Women that had moved far out of																																																																																																																																										
	Mild pre-eclampsia	Severe	Hyper-tension	Control																																																																																																																																																																											
Age years	25.4 [±] 0.4	30.7 [±] 1.1	25.8 [±] 0.5	25.4 [±] 0.6																																																																																																																																																																											
Weight at delivery	79.9 [±] 1.4	73.7 [±] 2.0	76.3 [±] 1.1	70.3 [±] 0.6																																																																																																																																																																											
Weight gain	14.2 [±] 0.5	11.6 [±] 0.9	13.1 [±] 0.5	12.1 [±] 0.3																																																																																																																																																																											
Order of pregnancy	1.43 [±] 0.07	1.73 [±] 0.22	1.50 [±] 0.08	1.83 [±] 0.06																																																																																																																																																																											
Family history of hypertension	49.1%	65.3%	62.1%	(42.3%)																																																																																																																																																																											

					TABLE 3 Effects on Children of Pre-eclampsia/Hypertension <table><thead><tr><th></th><th>Mild pre-eclampsia</th><th>Severe pre-eclampsia</th><th>Hypertension</th><th>Control</th></tr></thead><tbody><tr><td>Delivery, week</td><td>38.7[±]0.2</td><td>36.8[±]0.7</td><td>39.3[±]0.2</td><td>39.9[±]0.1</td></tr><tr><td>Weight, g</td><td>3,311[±]65</td><td>3,000[±]122</td><td>3,449[±]62</td><td>3,517[±]32</td></tr><tr><td>Child < 2,500 g</td><td>15.6%</td><td>26.5%</td><td>10.8%</td><td>3.5%</td></tr><tr><td>Apgar score at 1 minute</td><td>9.0[±]0.2</td><td>8.2[±]0.5</td><td>9.4[±]0.2</td><td>9.6[±]0.1</td></tr><tr><td>Perinatal mortality</td><td>2.7%</td><td>6.1%</td><td>3.8%</td><td>0.8%</td></tr></tbody></table> TABLE 4 Blood Pressure before Pregnancy and at Follow-up in Relation to Pre-eclampsia/Hypertension in Pregnancy <table><thead><tr><th></th><th>Mild pre-eclampsia</th><th>Severe pre-eclampsia</th><th>Hypertension</th><th>Control</th></tr></thead><tbody><tr><td>n =</td><td>100</td><td>45</td><td>92</td><td>46</td></tr><tr><td>Hypertension before pregnancy</td><td>22</td><td>13</td><td>17</td><td>0</td></tr><tr><td>Follow-up: Normal BP</td><td>75</td><td>22</td><td>54</td><td>43</td></tr><tr><td>Borderline HT</td><td>8</td><td>4</td><td>12</td><td>2</td></tr><tr><td>Hypertension (HT)</td><td>17</td><td>19</td><td>26</td><td>1</td></tr></tbody></table> TABLE 5 Characteristics of Women with Previous Pre-eclampsia/Hypertension in Pregnancy with Regard to Present Blood Pressure <table><thead><tr><th></th><th>Normotensive</th><th>Borderline</th><th colspan="2">Hypertensive</th></tr><tr><th></th><th></th><th></th><th>untreated</th><th>treated</th></tr></thead><tbody><tr><td>n =</td><td>149</td><td>24</td><td>35</td><td>28</td></tr><tr><td>Height cm</td><td>166.2[±]0.4</td><td>164.7[±]1.2</td><td>165.6[±]0.9</td><td>164.3[±]1.1</td></tr><tr><td>Weight kg</td><td>64.1[±]0.8</td><td>69.4[±]3.4</td><td>72.4[±]2.9</td><td>71.3[±]2.4</td></tr><tr><td>Age</td><td>25.3[±]0.3</td><td>26.4[±]0.8</td><td>27.6[±]0.9</td><td>30.9[±]1.5</td></tr><tr><td>Systolic BP</td><td>127.1[±]0.8</td><td>147.5[±]0.7</td><td>162.1[±]3.4</td><td>145.3[±]3.8</td></tr><tr><td>Diastolic BP</td><td>80.9[±]0.7</td><td>91.9[±]1.1</td><td>105.3[±]1.7</td><td>93.4[±]2.1</td></tr><tr><td>Heart rate</td><td>74.3[±]0.8</td><td>82.8[±]2.9</td><td>87.1[±]2.3</td><td>76.3[±]2.3</td></tr></tbody></table>		Mild pre-eclampsia	Severe pre-eclampsia	Hypertension	Control	Delivery, week	38.7 [±] 0.2	36.8 [±] 0.7	39.3 [±] 0.2	39.9 [±] 0.1	Weight, g	3,311 [±] 65	3,000 [±] 122	3,449 [±] 62	3,517 [±] 32	Child < 2,500 g	15.6%	26.5%	10.8%	3.5%	Apgar score at 1 minute	9.0 [±] 0.2	8.2 [±] 0.5	9.4 [±] 0.2	9.6 [±] 0.1	Perinatal mortality	2.7%	6.1%	3.8%	0.8%		Mild pre-eclampsia	Severe pre-eclampsia	Hypertension	Control	n =	100	45	92	46	Hypertension before pregnancy	22	13	17	0	Follow-up: Normal BP	75	22	54	43	Borderline HT	8	4	12	2	Hypertension (HT)	17	19	26	1		Normotensive	Borderline	Hypertensive					untreated	treated	n =	149	24	35	28	Height cm	166.2 [±] 0.4	164.7 [±] 1.2	165.6 [±] 0.9	164.3 [±] 1.1	Weight kg	64.1 [±] 0.8	69.4 [±] 3.4	72.4 [±] 2.9	71.3 [±] 2.4	Age	25.3 [±] 0.3	26.4 [±] 0.8	27.6 [±] 0.9	30.9 [±] 1.5	Systolic BP	127.1 [±] 0.8	147.5 [±] 0.7	162.1 [±] 3.4	145.3 [±] 3.8	Diastolic BP	80.9 [±] 0.7	91.9 [±] 1.1	105.3 [±] 1.7	93.4 [±] 2.1	Heart rate	74.3 [±] 0.8	82.8 [±] 2.9	87.1 [±] 2.3	76.3 [±] 2.3	town were instructed to get their blood pressure measured and return special forms with relevant information. Hospital record for 1969-73 were examined. Hypertension was defined as systolic BP ≥140 mmHg or diastolic BP ≥90 mmHg on more than one occasion. Data from 262 normotensive pregnancies from 1969-73 were collected and 46 of these women were investigated in a manner identical to the procedure for women with a HDP Selective loss to follow up: Out of 260 women with HDP, 237 were available for follow-up. No deaths were recorded. Identification confounders and correction in analysis: No Funding: This study was supported by a grant from the Gothenburg Medical Society
	Mild pre-eclampsia	Severe pre-eclampsia	Hypertension	Control																																																																																																											
Delivery, week	38.7 [±] 0.2	36.8 [±] 0.7	39.3 [±] 0.2	39.9 [±] 0.1																																																																																																											
Weight, g	3,311 [±] 65	3,000 [±] 122	3,449 [±] 62	3,517 [±] 32																																																																																																											
Child < 2,500 g	15.6%	26.5%	10.8%	3.5%																																																																																																											
Apgar score at 1 minute	9.0 [±] 0.2	8.2 [±] 0.5	9.4 [±] 0.2	9.6 [±] 0.1																																																																																																											
Perinatal mortality	2.7%	6.1%	3.8%	0.8%																																																																																																											
	Mild pre-eclampsia	Severe pre-eclampsia	Hypertension	Control																																																																																																											
n =	100	45	92	46																																																																																																											
Hypertension before pregnancy	22	13	17	0																																																																																																											
Follow-up: Normal BP	75	22	54	43																																																																																																											
Borderline HT	8	4	12	2																																																																																																											
Hypertension (HT)	17	19	26	1																																																																																																											
	Normotensive	Borderline	Hypertensive																																																																																																												
			untreated	treated																																																																																																											
n =	149	24	35	28																																																																																																											
Height cm	166.2 [±] 0.4	164.7 [±] 1.2	165.6 [±] 0.9	164.3 [±] 1.1																																																																																																											
Weight kg	64.1 [±] 0.8	69.4 [±] 3.4	72.4 [±] 2.9	71.3 [±] 2.4																																																																																																											
Age	25.3 [±] 0.3	26.4 [±] 0.8	27.6 [±] 0.9	30.9 [±] 1.5																																																																																																											
Systolic BP	127.1 [±] 0.8	147.5 [±] 0.7	162.1 [±] 3.4	145.3 [±] 3.8																																																																																																											
Diastolic BP	80.9 [±] 0.7	91.9 [±] 1.1	105.3 [±] 1.7	93.4 [±] 2.1																																																																																																											
Heart rate	74.3 [±] 0.8	82.8 [±] 2.9	87.1 [±] 2.3	76.3 [±] 2.3																																																																																																											
Wang, 2011	Design Case-control study N = 5807 Country Taiwan	Aim of the study: This study investigates whether preterm delivery further complicates the risk of stroke risk in women with hypertensive disorders in pregnancy (HDP) in Taiwan. Inclusion criteria - women having their first pregnancies included in the database from January	Determinant HDP N = 1092	Controls No HDP N = 4715	Primary outcomes: Stroke Secondary outcomes: Follow up: 6.64±1.57 years in the HDP cohort and 6.40±1.57 years in the non-HDP cohort	Primary outcomes: Clearly defined groups: Yes, ICD codes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: This study used data from reimbursement claims of the universal National Health Insurance program, which was launched in March 1995 by incorporating 13 insurance programs in Taiwan. Patients with HDP (ICD-9-CM 642) were then identified from the group of women having their first pregnancies (primigravid)																																																																																																									

		1, 2000 through December 31, 2004; Exclusion criteria - women with histories of stroke or hypertension diagnosed before the index date - or with missing information					Table 1. Comparisons of the Incidence Densities of Stroke Between Cohorts With and Without HDP by Sociodemographic Factors <table><tr><th rowspan="2">Variables</th><th colspan="4">Non-HDP</th><th colspan="4">HDP</th><th rowspan="2">Rate Ratio</th><th rowspan="2">Crude Hazard Ratio (95% CI)</th></tr><tr><th>N</th><th>Cases</th><th>PY</th><th>Rate†</th><th>N</th><th>Cases</th><th>PY</th><th>Rate†</th></tr><tr><td>All</td><td>4715</td><td>40</td><td>31 286</td><td>12.8</td><td>1092</td><td>21</td><td>6988</td><td>30.1</td><td>2.35</td><td>2.37 (1.40–4.02)†</td></tr><tr><td>Age (y)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>15–18</td><td>170</td><td>3</td><td>1160</td><td>25.9</td><td>14</td><td>1</td><td>97</td><td>103.1</td><td>3.99</td><td>3.29 (1.01–12.7)*</td></tr><tr><td>19–24</td><td>1206</td><td>5</td><td>8101</td><td>6.2</td><td>188</td><td>4</td><td>1227</td><td>32.6</td><td>5.28</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>25–29</td><td>1801</td><td>13</td><td>11 858</td><td>11.0</td><td>380</td><td>5</td><td>2428</td><td>20.6</td><td>1.88</td><td>1.31 (0.59–2.91)</td></tr><tr><td>30–34</td><td>1134</td><td>13</td><td>7485</td><td>17.4</td><td>359</td><td>7</td><td>2276</td><td>30.8</td><td>1.77</td><td>2.12 (0.97–4.66)</td></tr><tr><td>35–40</td><td>404</td><td>6</td><td>2663</td><td>22.4</td><td>151</td><td>4</td><td>961</td><td>41.6</td><td>1.86</td><td>2.84 (1.15–6.99)*</td></tr><tr><td>Urbanization</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Low</td><td>493</td><td>3</td><td>3295</td><td>9.1</td><td>106</td><td>4</td><td>675</td><td>59.3</td><td>6.51</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>962</td><td>7</td><td>6402</td><td>10.9</td><td>231</td><td>6</td><td>1490</td><td>40.3</td><td>3.68</td><td>0.98 (0.39–2.46)</td></tr><tr><td>High</td><td>3236</td><td>30</td><td>21 425</td><td>14.0</td><td>751</td><td>11</td><td>4798</td><td>22.9</td><td>1.64</td><td>0.93 (0.42–2.08)</td></tr><tr><td>Occupation</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>White collar</td><td>3274</td><td>29</td><td>21 377</td><td>13.6</td><td>739</td><td>13</td><td>4687</td><td>27.7</td><td>2.04</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>Blue collar</td><td>785</td><td>6</td><td>5401</td><td>11.1</td><td>205</td><td>7</td><td>1356</td><td>51.6</td><td>4.65</td><td>1.19 (0.64–2.21)</td></tr><tr><td>Unemployed‡</td><td>683</td><td>5</td><td>4509</td><td>11.1</td><td>148</td><td>1</td><td>946</td><td>10.6</td><td>0.95</td><td>0.68 (0.29–1.61)</td></tr><tr><td>Income</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><\$15 000</td><td>1549</td><td>9</td><td>10 286</td><td>8.7</td><td>332</td><td>6</td><td>2174</td><td>27.6</td><td>3.15</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>\$15 000–\$29 999</td><td>2414</td><td>23</td><td>16 009</td><td>14.4</td><td>590</td><td>12</td><td>3722</td><td>32.2</td><td>2.24</td><td>1.47 (0.80–2.70)</td></tr><tr><td>≥\$30 000</td><td>7452</td><td>8</td><td>4991</td><td>16.0</td><td>170</td><td>3</td><td>1091</td><td>27.5</td><td>1.72</td><td>1.51 (0.69–3.28)</td></tr></table> HDP indicates hypertensive disorders in pregnancy; PY, person-years. *<i>P</i><0.05. †<i>P</i><0.01. ‡Per 10 000 PY. §Unemployed defined low income Table 4. Interaction Between HDP and Preterm Delivery Associated With Stroke in Cox Model Controlling for Sociodemographic Factors and Other Comorbidities <table><tr><th colspan="2">Variables</th><th rowspan="2">Model 1 HR (95% CI)</th><th rowspan="2">Model 2 HR (95% CI)</th></tr><tr><th>HDP</th><th>Preterm Delivery</th></tr><tr><td>No</td><td>No</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>No</td><td>Yes</td><td>1.55 (0.80–3.00)</td><td>1.51 (0.77–2.93)</td></tr><tr><td>Yes</td><td>No</td><td>2.19 (1.11–4.33)*</td><td>1.96 (0.98–3.91)</td></tr><tr><td>Yes</td><td>Yes</td><td>3.79 (1.78–0.87)†</td><td>3.22 (1.48–6.99)†</td></tr><tr><td colspan="2"><i>P</i> for trend</td><td>0.0002</td><td>0.002</td></tr></table> HDP indicates hypertensive disorders in pregnancy; HR, hazard ratio. Model 1: unadjusted. Model 2: adjusted for age, urbanization level, diabetes mellitus, hyperlipidemia, coronary artery disease, abruption, lupus, and thrombophilia. *<i>P</i><0.05. †<i>P</i><0.01.	Variables	Non-HDP				HDP				Rate Ratio	Crude Hazard Ratio (95% CI)	N	Cases	PY	Rate†	N	Cases	PY	Rate†	All	4715	40	31 286	12.8	1092	21	6988	30.1	2.35	2.37 (1.40–4.02)†	Age (y)											15–18	170	3	1160	25.9	14	1	97	103.1	3.99	3.29 (1.01–12.7)*	19–24	1206	5	8101	6.2	188	4	1227	32.6	5.28	1.00 (reference)	25–29	1801	13	11 858	11.0	380	5	2428	20.6	1.88	1.31 (0.59–2.91)	30–34	1134	13	7485	17.4	359	7	2276	30.8	1.77	2.12 (0.97–4.66)	35–40	404	6	2663	22.4	151	4	961	41.6	1.86	2.84 (1.15–6.99)*	Urbanization											Low	493	3	3295	9.1	106	4	675	59.3	6.51	1.00 (reference)	Moderate	962	7	6402	10.9	231	6	1490	40.3	3.68	0.98 (0.39–2.46)	High	3236	30	21 425	14.0	751	11	4798	22.9	1.64	0.93 (0.42–2.08)	Occupation											White collar	3274	29	21 377	13.6	739	13	4687	27.7	2.04	1.00 (reference)	Blue collar	785	6	5401	11.1	205	7	1356	51.6	4.65	1.19 (0.64–2.21)	Unemployed‡	683	5	4509	11.1	148	1	946	10.6	0.95	0.68 (0.29–1.61)	Income											<\$15 000	1549	9	10 286	8.7	332	6	2174	27.6	3.15	1.00 (reference)	\$15 000–\$29 999	2414	23	16 009	14.4	590	12	3722	32.2	2.24	1.47 (0.80–2.70)	≥\$30 000	7452	8	4991	16.0	170	3	1091	27.5	1.72	1.51 (0.69–3.28)	Variables		Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)	HDP	Preterm Delivery	No	No	1.00 (reference)	1.00 (reference)	No	Yes	1.55 (0.80–3.00)	1.51 (0.77–2.93)	Yes	No	2.19 (1.11–4.33)*	1.96 (0.98–3.91)	Yes	Yes	3.79 (1.78–0.87)†	3.22 (1.48–6.99)†	<i>P</i> for trend		0.0002	0.002	included in the database from January 1, 2000 through December 31, 2004; these women were designated as the HDP cohort. For each HDP case identified, 4 primigravid women without history of HDP were randomly selected, frequency-matched in the same year, and were designated as the non-HDP controls. The study subjects with and without HDP were linked to the registry for inpatient and outpatient claims data to identify those who had stroke develop (ICD-9-CM 430 to 437, 674.0, or A-code A290-294 and A299). Each subject either was followed-up from the index date until December 31, 2008 or was censored. Selective loss to follow up: Not reported Identification confounders and correction in analysis: adjusted for age and urbanization level Funding: This study was supported in part by the Executive Yuan National Science Council (grant number NSC 98-2621-M-039-001), Clinical Trial and Research Center of Excellence of the Department of Health (grant number DOH99-TD-B-111-004), Taiwan Department of Health Cancer Research Center of Excellence (grant number DOH99-TD-C-111-005), and the China Medical University Hospital (grant number 1MS1)
Variables	Non-HDP				HDP				Rate Ratio	Crude Hazard Ratio (95% CI)																																																																																																																																																																																																																																																												
	N	Cases	PY	Rate†	N	Cases	PY	Rate†																																																																																																																																																																																																																																																														
All	4715	40	31 286	12.8	1092	21	6988	30.1	2.35	2.37 (1.40–4.02)†																																																																																																																																																																																																																																																												
Age (y)																																																																																																																																																																																																																																																																						
15–18	170	3	1160	25.9	14	1	97	103.1	3.99	3.29 (1.01–12.7)*																																																																																																																																																																																																																																																												
19–24	1206	5	8101	6.2	188	4	1227	32.6	5.28	1.00 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																												
25–29	1801	13	11 858	11.0	380	5	2428	20.6	1.88	1.31 (0.59–2.91)																																																																																																																																																																																																																																																												
30–34	1134	13	7485	17.4	359	7	2276	30.8	1.77	2.12 (0.97–4.66)																																																																																																																																																																																																																																																												
35–40	404	6	2663	22.4	151	4	961	41.6	1.86	2.84 (1.15–6.99)*																																																																																																																																																																																																																																																												
Urbanization																																																																																																																																																																																																																																																																						
Low	493	3	3295	9.1	106	4	675	59.3	6.51	1.00 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																												
Moderate	962	7	6402	10.9	231	6	1490	40.3	3.68	0.98 (0.39–2.46)																																																																																																																																																																																																																																																												
High	3236	30	21 425	14.0	751	11	4798	22.9	1.64	0.93 (0.42–2.08)																																																																																																																																																																																																																																																												
Occupation																																																																																																																																																																																																																																																																						
White collar	3274	29	21 377	13.6	739	13	4687	27.7	2.04	1.00 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																												
Blue collar	785	6	5401	11.1	205	7	1356	51.6	4.65	1.19 (0.64–2.21)																																																																																																																																																																																																																																																												
Unemployed‡	683	5	4509	11.1	148	1	946	10.6	0.95	0.68 (0.29–1.61)																																																																																																																																																																																																																																																												
Income																																																																																																																																																																																																																																																																						
<\$15 000	1549	9	10 286	8.7	332	6	2174	27.6	3.15	1.00 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																												
\$15 000–\$29 999	2414	23	16 009	14.4	590	12	3722	32.2	2.24	1.47 (0.80–2.70)																																																																																																																																																																																																																																																												
≥\$30 000	7452	8	4991	16.0	170	3	1091	27.5	1.72	1.51 (0.69–3.28)																																																																																																																																																																																																																																																												
Variables		Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)																																																																																																																																																																																																																																																																			
HDP	Preterm Delivery																																																																																																																																																																																																																																																																					
No	No	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																			
No	Yes	1.55 (0.80–3.00)	1.51 (0.77–2.93)																																																																																																																																																																																																																																																																			
Yes	No	2.19 (1.11–4.33)*	1.96 (0.98–3.91)																																																																																																																																																																																																																																																																			
Yes	Yes	3.79 (1.78–0.87)†	3.22 (1.48–6.99)†																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>P</i> for trend		0.0002	0.002																																																																																																																																																																																																																																																																			

						<table><tr><th colspan="4">Table 2. OR and 95% CI of Selected Comorbidities Associated With Hypertensive Disorders in Pregnancy Measured Using Logistic Regression Analyses</th></tr><tr><th>Variables</th><th>Hypertensive Disorders in Pregnancy Yes/No</th><th>Model 1 OR (95% CI)</th><th>Model 2 OR (95% CI)</th></tr><tr><td colspan="4">Diabetes</td></tr><tr><td>No</td><td>1062/4676</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>Yes</td><td>30/39</td><td>3.39 (2.09–5.47)‡</td><td>2.74 (1.67–4.50)‡</td></tr><tr><td colspan="4">Hyperlipidemia</td></tr><tr><td>No</td><td>1076/4691</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>Yes</td><td>16/24</td><td>2.91 (1.54–5.49)†</td><td>2.29 (1.20–4.35)*</td></tr><tr><td colspan="4">Coronary artery disease</td></tr><tr><td>No</td><td>1068/4623</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>Yes</td><td>24/92</td><td>1.13 (0.72–1.78)</td><td>0.96 (0.60–1.53)</td></tr><tr><td colspan="4">Preterm delivery</td></tr><tr><td>No</td><td>753/3581</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>Yes</td><td>339/1134</td><td>1.42 (1.23–1.64)‡</td><td>1.41 (1.22–1.63)‡</td></tr><tr><td colspan="4">Abruptio</td></tr><tr><td>No</td><td>1071/4677</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>Yes</td><td>21/38</td><td>2.41 (1.41–4.13)†</td><td>2.27 (1.32–3.91)†</td></tr><tr><td colspan="4">Lupus</td></tr><tr><td>No</td><td>1077/4701</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>Yes</td><td>15/14</td><td>4.68 (2.25–9.72)‡</td><td>4.26 (2.02–8.95)†</td></tr><tr><td colspan="4">Thrombophilia</td></tr><tr><td>No</td><td>1090/4708</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td>Yes</td><td>2/7</td><td>1.23 (0.26–5.95)</td><td>1.32 (0.27–6.42)</td></tr><tr><td colspan="4">Model 1: unadjusted. Model 2: adjusted for age and urbanization level. *P<0.05. †P<0.01. ‡P<0.0001.</td></tr></table>	Table 2. OR and 95% CI of Selected Comorbidities Associated With Hypertensive Disorders in Pregnancy Measured Using Logistic Regression Analyses				Variables	Hypertensive Disorders in Pregnancy Yes/No	Model 1 OR (95% CI)	Model 2 OR (95% CI)	Diabetes				No	1062/4676	1.00 (reference)	1.00 (reference)	Yes	30/39	3.39 (2.09–5.47)‡	2.74 (1.67–4.50)‡	Hyperlipidemia				No	1076/4691	1.00 (reference)	1.00 (reference)	Yes	16/24	2.91 (1.54–5.49)†	2.29 (1.20–4.35)*	Coronary artery disease				No	1068/4623	1.00 (reference)	1.00 (reference)	Yes	24/92	1.13 (0.72–1.78)	0.96 (0.60–1.53)	Preterm delivery				No	753/3581	1.00 (reference)	1.00 (reference)	Yes	339/1134	1.42 (1.23–1.64)‡	1.41 (1.22–1.63)‡	Abruptio				No	1071/4677	1.00 (reference)	1.00 (reference)	Yes	21/38	2.41 (1.41–4.13)†	2.27 (1.32–3.91)†	Lupus				No	1077/4701	1.00 (reference)	1.00 (reference)	Yes	15/14	4.68 (2.25–9.72)‡	4.26 (2.02–8.95)†	Thrombophilia				No	1090/4708	1.00 (reference)	1.00 (reference)	Yes	2/7	1.23 (0.26–5.95)	1.32 (0.27–6.42)	Model 1: unadjusted. Model 2: adjusted for age and urbanization level. *P<0.05. †P<0.01. ‡P<0.0001.				
Table 2. OR and 95% CI of Selected Comorbidities Associated With Hypertensive Disorders in Pregnancy Measured Using Logistic Regression Analyses																																																																																																							
Variables	Hypertensive Disorders in Pregnancy Yes/No	Model 1 OR (95% CI)	Model 2 OR (95% CI)																																																																																																				
Diabetes																																																																																																							
No	1062/4676	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																				
Yes	30/39	3.39 (2.09–5.47)‡	2.74 (1.67–4.50)‡																																																																																																				
Hyperlipidemia																																																																																																							
No	1076/4691	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																				
Yes	16/24	2.91 (1.54–5.49)†	2.29 (1.20–4.35)*																																																																																																				
Coronary artery disease																																																																																																							
No	1068/4623	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																				
Yes	24/92	1.13 (0.72–1.78)	0.96 (0.60–1.53)																																																																																																				
Preterm delivery																																																																																																							
No	753/3581	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																				
Yes	339/1134	1.42 (1.23–1.64)‡	1.41 (1.22–1.63)‡																																																																																																				
Abruptio																																																																																																							
No	1071/4677	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																				
Yes	21/38	2.41 (1.41–4.13)†	2.27 (1.32–3.91)†																																																																																																				
Lupus																																																																																																							
No	1077/4701	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																				
Yes	15/14	4.68 (2.25–9.72)‡	4.26 (2.02–8.95)†																																																																																																				
Thrombophilia																																																																																																							
No	1090/4708	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																				
Yes	2/7	1.23 (0.26–5.95)	1.32 (0.27–6.42)																																																																																																				
Model 1: unadjusted. Model 2: adjusted for age and urbanization level. *P<0.05. †P<0.01. ‡P<0.0001.																																																																																																							
Wikstrom 2005	Design Cohort study N total = 403 550 Country	Aim of the study to investigate whether the risk of developing ischaemic heart disease (IHD) later in life increases with severity and recurrence of gestational hypertensive	Determinant Hypertensive disease N = 20 469 PIH N = 7936	Controls Uncomplicated pregnancy N = 347 870	Primary outcomes: Fatal or non-fatal IHD Secondary outcomes:	Primary outcomes: <																																																																																																	

	Sweden	disease.	Mild Pe N = 9718	Follow up: follow up was restricted to the period 1987–2001. The first admission to hospital with IHD as the main diagnosis, or death with IHD as the underlying cause, was designated the event.	Mean follow-up for PIH: 14.7 yr	<table><tr><th colspan="5">Table 1. Baseline characteristics of para-1 cohort.</th></tr><tr><th></th><th>No.</th><th>%</th><th>IHD (n)</th><th>Person-years (PY)</th><th>IHD/10000 PY</th></tr><tr><td colspan="6">Age 1987 (years)</td></tr><tr><td>15–24</td><td>4328</td><td>1</td><td>3</td><td>63,928</td><td>0.5</td></tr><tr><td>25–34</td><td>199,474</td><td>49</td><td>408</td><td>2,959,418</td><td>2.4</td></tr><tr><td>35–44</td><td>186,045</td><td>46</td><td>1525</td><td>2,745,936</td><td>5.5</td></tr><tr><td>45–54</td><td>13,672</td><td>3</td><td>335</td><td>195,485</td><td>17.1</td></tr><tr><td>55–64</td><td>211</td><td>0.1</td><td>20</td><td>3247</td><td>61.6</td></tr><tr><td colspan="6">Hypertensive disease</td></tr><tr><td>No hypertension</td><td>383,081</td><td>95</td><td>2306</td><td>5,658,019</td><td>4.1</td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>7936</td><td>2</td><td>97</td><td>116,723</td><td>8.3</td></tr><tr><td>Mild pre-eclampsia</td><td>9718</td><td>2</td><td>125</td><td>143,336</td><td>8.6</td></tr><tr><td>Severe pre-eclampsia</td><td>2815</td><td>0.7</td><td>53</td><td>41,345</td><td>12.8</td></tr><tr><td colspan="6">SGA</td></tr><tr><td>No</td><td>383,579</td><td>95</td><td>2321</td><td>5,666,532</td><td>4.1</td></tr><tr><td>Yes</td><td>17,031</td><td>4</td><td>233</td><td>249,905</td><td>9.3</td></tr><tr><td>Missing</td><td>2940</td><td>0.7</td><td>25</td><td>42,987</td><td>5.8</td></tr><tr><td colspan="6">Gestational age</td></tr><tr><td>22–32 weeks</td><td>4133</td><td>1</td><td>53</td><td>60,712</td><td>8.7</td></tr><tr><td>33–36 weeks</td><td>18,164</td><td>4</td><td>176</td><td>267,265</td><td>6.6</td></tr><tr><td>37–41 weeks</td><td>315,609</td><td>78</td><td>2010</td><td>4,661,817</td><td>4.3</td></tr><tr><td>42–45 weeks</td><td>63,252</td><td>16</td><td>321</td><td>935,689</td><td>3.4</td></tr><tr><td>Missing</td><td>2362</td><td>0.6</td><td>19</td><td>34,540</td><td>5.5</td></tr><tr><td colspan="6">Socio-economic level</td></tr><tr><td>Unskilled manual</td><td>63,980</td><td>16</td><td>573</td><td>939,521</td><td>6.1</td></tr><tr><td>Skilled labour</td><td>61,659</td><td>15</td><td>415</td><td>911,618</td><td>4.6</td></tr><tr><td>Non-manual, low</td><td>62,784</td><td>16</td><td>395</td><td>930,002</td><td>4.2</td></tr><tr><td>Non-manual, intermediate</td><td>95,591</td><td>24</td><td>518</td><td>1,417,272</td><td>3.7</td></tr><tr><td>Non-manual, high</td><td>78,304</td><td>19</td><td>393</td><td>1,157,724</td><td>3.4</td></tr><tr><td>Farmers and self-employed</td><td>36,160</td><td>9</td><td>201</td><td>535,994</td><td>3.8</td></tr><tr><td>Others</td><td>5072</td><td>1</td><td>84</td><td>67,289</td><td>12.5</td></tr><tr><td>Total</td><td>403,550</td><td>100.0</td><td>2779</td><td>5,959,425</td><td>4.3</td></tr></table> Table 2. IRR (95% CI) of being hospitalised for, or dying from, IHD 1987–2001 in women with hypertensive disease during their first pregnancy compared with non-hypertensive women. <table><tr><th>Pregnancy complication</th><th>IRR</th><th>Adjusted IRR*</th></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>2.0 (1.7–2.5)</td><td>1.6 (1.3–2.0)</td></tr><tr><td>Mild pre-eclampsia</td><td>2.1 (1.8–2.5)</td><td>1.9 (1.6–2.2)</td></tr><tr><td>Severe pre-eclampsia</td><td>3.1 (2.4–4.1)</td><td>2.8 (2.2–3.7)</td></tr></table> * Adjusted for maternal age, socio-economic level and category of hospital in which the first child was born. Table 3. Hypertensive disease, preterm delivery and SGA in the para-1 cohort. <table><tr><th>Pregnancy complication</th><th>No.</th><th>IHD</th><th>Person-years (PY)</th><th>IHD/10000 PY</th></tr><tr><td>Gestational hypertension (only)</td><td>16,604</td><td>183</td><td>244,786</td><td>7.5</td></tr><tr><td>Prematurity (only)</td><td>17,860</td><td>145</td><td>262,937</td><td>5.5</td></tr><tr><td>SGA (only)</td><td>12,432</td><td>150</td><td>182,348</td><td>8.2</td></tr><tr><td>Gestational hypertension*</td><td>20,298</td><td>270</td><td>298,925</td><td>9.0</td></tr><tr><td>Prematurity*</td><td>22,118</td><td>226</td><td>325,402</td><td>6.9</td></tr><tr><td>SGA*</td><td>17,031</td><td>233</td><td>249,905</td><td>9.3</td></tr><tr><td>All three complications</td><td>863</td><td>17</td><td>12,689</td><td>13.4</td></tr><tr><td>No complications</td><td>347,870</td><td>1959</td><td>5,140,629</td><td>3.8</td></tr><tr><td>Missing</td><td>2940</td><td>25</td><td>42,987</td><td>5.8</td></tr></table> * And one more complication.	Table 1. Baseline characteristics of para-1 cohort.						No.	%	IHD (n)	Person-years (PY)	IHD/10000 PY	Age 1987 (years)						15–24	4328	1	3	63,928	0.5	25–34	199,474	49	408	2,959,418	2.4	35–44	186,045	46	1525	2,745,936	5.5	45–54	13,672	3	335	195,485	17.1	55–64	211	0.1	20	3247	61.6	Hypertensive disease						No hypertension	383,081	95	2306	5,658,019	4.1	Gestational hypertension	7936	2	97	116,723	8.3	Mild pre-eclampsia	9718	2	125	143,336	8.6	Severe pre-eclampsia	2815	0.7	53	41,345	12.8	SGA						No	383,579	95	2321	5,666,532	4.1	Yes	17,031	4	233	249,905	9.3	Missing	2940	0.7	25	42,987	5.8	Gestational age						22–32 weeks	4133	1	53	60,712	8.7	33–36 weeks	18,164	4	176	267,265	6.6	37–41 weeks	315,609	78	2010	4,661,817	4.3	42–45 weeks	63,252	16	321	935,689	3.4	Missing	2362	0.6	19	34,540	5.5	Socio-economic level						Unskilled manual	63,980	16	573	939,521	6.1	Skilled labour	61,659	15	415	911,618	4.6	Non-manual, low	62,784	16	395	930,002	4.2	Non-manual, intermediate	95,591	24	518	1,417,272	3.7	Non-manual, high	78,304	19	393	1,157,724	3.4	Farmers and self-employed	36,160	9	201	535,994	3.8	Others	5072	1	84	67,289	12.5	Total	403,550	100.0	2779	5,959,425	4.3	Pregnancy complication	IRR	Adjusted IRR*	Gestational hypertension	2.0 (1.7–2.5)	1.6 (1.3–2.0)	Mild pre-eclampsia	2.1 (1.8–2.5)	1.9 (1.6–2.2)	Severe pre-eclampsia	3.1 (2.4–4.1)	2.8 (2.2–3.7)	Pregnancy complication	No.	IHD	Person-years (PY)	IHD/10000 PY	Gestational hypertension (only)	16,604	183	244,786	7.5	Prematurity (only)	17,860	145	262,937	5.5	SGA (only)	12,432	150	182,348	8.2	Gestational hypertension*	20,298	270	298,925	9.0	Prematurity*	22,118	226	325,402	6.9	SGA*	17,031	233	249,905	9.3	All three complications	863	17	12,689	13.4	No complications	347,870	1959	5,140,629	3.8	Missing	2940	25	42,987	5.8	hours, or both. Gestational hypertension was defined as a rise in blood pressure ($\geq 140/90$) occurring after 20 weeks of gestation without proteinuria. preterm delivery was defined as occurring before 37 weeks of gestation. SGA was defined as birthweight < 2 SDs below the mean birthweight for gestational age. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Information from the Swedish Medical Birth Register, for the period 1973–1982, was used to define the study population. Complications during pregnancy and delivery are classified according to the Swedish version of the International Classification of Diseases (ICD) Selective loss to follow up: Before 1987, 0.35% of the para-1 cohort had died and 2.8% had emigrated Identification confounders and correction in analysis: They considered age, hospital at delivery and socioeconomic status to be possible confounders. BMI and smoking were no confounders Funding: Not reported
Table 1. Baseline characteristics of para-1 cohort.																																																																																																																																																																																																																																																																				
	No.	%	IHD (n)	Person-years (PY)	IHD/10000 PY																																																																																																																																																																																																																																																															
Age 1987 (years)																																																																																																																																																																																																																																																																				
15–24	4328	1	3	63,928	0.5																																																																																																																																																																																																																																																															
25–34	199,474	49	408	2,959,418	2.4																																																																																																																																																																																																																																																															
35–44	186,045	46	1525	2,745,936	5.5																																																																																																																																																																																																																																																															
45–54	13,672	3	335	195,485	17.1																																																																																																																																																																																																																																																															
55–64	211	0.1	20	3247	61.6																																																																																																																																																																																																																																																															
Hypertensive disease																																																																																																																																																																																																																																																																				
No hypertension	383,081	95	2306	5,658,019	4.1																																																																																																																																																																																																																																																															
Gestational hypertension	7936	2	97	116,723	8.3																																																																																																																																																																																																																																																															
Mild pre-eclampsia	9718	2	125	143,336	8.6																																																																																																																																																																																																																																																															
Severe pre-eclampsia	2815	0.7	53	41,345	12.8																																																																																																																																																																																																																																																															
SGA																																																																																																																																																																																																																																																																				
No	383,579	95	2321	5,666,532	4.1																																																																																																																																																																																																																																																															
Yes	17,031	4	233	249,905	9.3																																																																																																																																																																																																																																																															
Missing	2940	0.7	25	42,987	5.8																																																																																																																																																																																																																																																															
Gestational age																																																																																																																																																																																																																																																																				
22–32 weeks	4133	1	53	60,712	8.7																																																																																																																																																																																																																																																															
33–36 weeks	18,164	4	176	267,265	6.6																																																																																																																																																																																																																																																															
37–41 weeks	315,609	78	2010	4,661,817	4.3																																																																																																																																																																																																																																																															
42–45 weeks	63,252	16	321	935,689	3.4																																																																																																																																																																																																																																																															
Missing	2362	0.6	19	34,540	5.5																																																																																																																																																																																																																																																															
Socio-economic level																																																																																																																																																																																																																																																																				
Unskilled manual	63,980	16	573	939,521	6.1																																																																																																																																																																																																																																																															
Skilled labour	61,659	15	415	911,618	4.6																																																																																																																																																																																																																																																															
Non-manual, low	62,784	16	395	930,002	4.2																																																																																																																																																																																																																																																															
Non-manual, intermediate	95,591	24	518	1,417,272	3.7																																																																																																																																																																																																																																																															
Non-manual, high	78,304	19	393	1,157,724	3.4																																																																																																																																																																																																																																																															
Farmers and self-employed	36,160	9	201	535,994	3.8																																																																																																																																																																																																																																																															
Others	5072	1	84	67,289	12.5																																																																																																																																																																																																																																																															
Total	403,550	100.0	2779	5,959,425	4.3																																																																																																																																																																																																																																																															
Pregnancy complication	IRR	Adjusted IRR*																																																																																																																																																																																																																																																																		
Gestational hypertension	2.0 (1.7–2.5)	1.6 (1.3–2.0)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Mild pre-eclampsia	2.1 (1.8–2.5)	1.9 (1.6–2.2)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Severe pre-eclampsia	3.1 (2.4–4.1)	2.8 (2.2–3.7)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Pregnancy complication	No.	IHD	Person-years (PY)	IHD/10000 PY																																																																																																																																																																																																																																																																
Gestational hypertension (only)	16,604	183	244,786	7.5																																																																																																																																																																																																																																																																
Prematurity (only)	17,860	145	262,937	5.5																																																																																																																																																																																																																																																																
SGA (only)	12,432	150	182,348	8.2																																																																																																																																																																																																																																																																
Gestational hypertension*	20,298	270	298,925	9.0																																																																																																																																																																																																																																																																
Prematurity*	22,118	226	325,402	6.9																																																																																																																																																																																																																																																																
SGA*	17,031	233	249,905	9.3																																																																																																																																																																																																																																																																
All three complications	863	17	12,689	13.4																																																																																																																																																																																																																																																																
No complications	347,870	1959	5,140,629	3.8																																																																																																																																																																																																																																																																
Missing	2940	25	42,987	5.8																																																																																																																																																																																																																																																																

						Table 4. IRR (95% CI) of hospitalisation for, or death from, IHD when the pregnancy was complicated by either hypertensive disease, preterm delivery, SGA or all three complications. <table><tr><th>Pregnancy complication</th><th>Adjusted IRR*</th></tr><tr><td>Hypertensive disease</td><td>1.7 (1.5–2.0)</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>1.3 (1.1–1.5)</td></tr><tr><td>SGA</td><td>1.8 (1.6–2.3)</td></tr><tr><td>All three complications</td><td>2.6 (1.8–4.7)</td></tr></table> * Adjusted for maternal age, socio-economic level and category of hospital in which the first child was born. Secondary outcomes:	Pregnancy complication	Adjusted IRR*	Hypertensive disease	1.7 (1.5–2.0)	Preterm delivery	1.3 (1.1–1.5)	SGA	1.8 (1.6–2.3)	All three complications	2.6 (1.8–4.7)																																																																																																																																																		
Pregnancy complication	Adjusted IRR*																																																																																																																																																																	
Hypertensive disease	1.7 (1.5–2.0)																																																																																																																																																																	
Preterm delivery	1.3 (1.1–1.5)																																																																																																																																																																	
SGA	1.8 (1.6–2.3)																																																																																																																																																																	
All three complications	2.6 (1.8–4.7)																																																																																																																																																																	
Wilson, 2003	Design Case-cohort study N = 3593 Country UK	Aim of the study: To examine the association between hypertensive diseases of pregnancy (gestational hypertension and pre-eclampsia) and the development of circulatory diseases in later life. Inclusion criteria - all women who had a diagnosis of pre-eclampsia or eclampsia during their first singleton pregnancy in the years 1951 to 1970 - an individually matched sample of women with a diagnosis of gestational hypertension during their first singleton pregnancy and matched for age to the nearest year and year of delivery with the previous group; - and an individually matched sample of women with no history of raised blood pressure during their first singleton pregnancy likewise	Determinant PE N = 1199 PIH N = 1197	Controls Uncomplicated pregnancy N = 1197	Primary outcomes: Current vital and cardiovascular health status, clinical examination, linkage to hospital discharge, and mortality data. Secondary outcomes: Follow up: Not reported	Primary outcomes: Table 1 Baseline characteristics of study cohort at booking unless stated otherwise <table><tr><th></th><th>Control</th><th colspan="2">Group</th><th></th></tr><tr><th></th><th></th><th>Gestational hypertension</th><th>Pre-eclampsia/eclampsia</th><th></th></tr><tr><td>Total</td><td>1197</td><td>1197</td><td>1199</td><td></td></tr><tr><td>Mean (SD) age at delivery (years)</td><td>24.2 (4.69)</td><td>24.2 (4.64)</td><td>24.2 (4.68)</td><td></td></tr><tr><td>No (%) ≤ 20 weeks' gestation</td><td>736/1007 (73.1)</td><td>908/1158 (78.6)†</td><td>805/1140 (82.9)†</td><td></td></tr><tr><td>Mean (SD) BMI (kg/m²)</td><td>21.3 (2.7)</td><td>22.3 (3.1)†</td><td>22.2 (3.1)†</td><td></td></tr><tr><td>No (%) in social class I-III non-manual</td><td>384/947 (40.6)</td><td>370/1130 (32.8)†</td><td>291/1084 (26.8)†</td><td></td></tr><tr><td>No (%) who had ever smoked</td><td>140/325 (43.0)</td><td>124/349 (35.5)†</td><td>118/346 (34.1)†</td><td></td></tr></table> *Corrected for gestation, excludes women over 20 weeks' gestation at booking; data missing for 10 women. †P<0.05 compared with control group. Table 3 Odds ratios (control group=1.0) for measures of hypertensive and other cardiovascular disease in questionnaire respondents <table><tr><th rowspan="2">Outcome</th><th rowspan="2">Control*</th><th rowspan="2">No*</th><th colspan="3">Gestational hypertension</th><th colspan="3">Pre-eclampsia/eclampsia</th></tr><tr><th>Odds ratio (unadjusted)</th><th>Adjusted† odds ratio (95% CI)</th><th>P value</th><th>Odds ratio (unadjusted)</th><th>Adjusted† odds ratio (95% CI)</th><th>P value</th></tr><tr><td>Hypertension, doctor diagnosis</td><td>76/277</td><td>215/428</td><td>2.67</td><td>2.47 (1.74 to 3.51)</td><td><0.001</td><td>327/542</td><td>3.02</td><td>3.98 (2.82 to 5.61)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Currently taking anti-hypertensive medication</td><td>43/295</td><td>113/442</td><td>2.01</td><td>1.89 (1.23 to 2.88)</td><td>0.003</td><td>151/565</td><td>2.14</td><td>1.90 (1.27 to 2.86)</td><td>0.002</td></tr><tr><td>Stroke, doctor diagnosis</td><td>3/266</td><td>10/404</td><td>2.23</td><td>2.42 (0.59 to 9.98)</td><td>0.22</td><td>19/511</td><td>3.39</td><td>3.41 (0.95 to 12.2)</td><td>0.06</td></tr><tr><td>Angina, doctor diagnosis</td><td>24/273</td><td>40/413</td><td>1.11</td><td>1.02 (0.58 to 1.81)</td><td>0.94</td><td>69/518</td><td>1.59</td><td>1.61 (0.95 to 2.73)</td><td>0.08</td></tr><tr><td>Angina, Rose criteria</td><td>22/290</td><td>34/441</td><td>1.02</td><td>0.93 (0.52 to 1.65)</td><td>0.80</td><td>47/559</td><td>1.12</td><td>0.90 (0.52 to 1.55)</td><td>0.69</td></tr><tr><td>Possible MI, doctor diagnosis</td><td>14/268</td><td>16/406</td><td>0.74</td><td>0.73 (0.32 to 1.63)</td><td>0.44</td><td>20/512</td><td>0.74</td><td>0.76 (0.35 to 1.63)</td><td>0.48</td></tr><tr><td>Possible MI, Rose questionnaire</td><td>22/292</td><td>19/444</td><td>0.55</td><td>0.48 (0.25 to 0.95)</td><td>0.03</td><td>36/569</td><td>0.83</td><td>0.84 (0.47 to 1.50)</td><td>0.56</td></tr><tr><td>Intermittent claudication, Rose criteria</td><td>3/292</td><td>7/440</td><td>1.56</td><td>1.54 (0.38 to 6.19)</td><td>0.55</td><td>9/565</td><td>1.56</td><td>1.57 (0.41 to 6.05)</td><td>0.51</td></tr><tr><td>DVT, doctor diagnosis</td><td>22/269</td><td>25/404</td><td>0.74</td><td>0.65 (0.35 to 1.20)</td><td>0.17</td><td>33/510</td><td>0.78</td><td>0.75 (0.42 to 1.34)</td><td>0.32</td></tr><tr><td>*Kidney disease", doctor diagnosis</td><td>7/267</td><td>9/398</td><td>0.85</td><td>0.84 (0.22 to 1.82)</td><td>0.40</td><td>28/508</td><td>2.17</td><td>2.39 (1.01 to 5.65)</td><td>0.05</td></tr></table> MI=myocardial infarction; DVT=deep vein thrombosis. *Denominator excludes missing responses. †Adjusted for age, BMI, social class, and smoking habit.		Control	Group					Gestational hypertension	Pre-eclampsia/eclampsia		Total	1197	1197	1199		Mean (SD) age at delivery (years)	24.2 (4.69)	24.2 (4.64)	24.2 (4.68)		No (%) ≤ 20 weeks' gestation	736/1007 (73.1)	908/1158 (78.6)†	805/1140 (82.9)†		Mean (SD) BMI (kg/m ²)	21.3 (2.7)	22.3 (3.1)†	22.2 (3.1)†		No (%) in social class I-III non-manual	384/947 (40.6)	370/1130 (32.8)†	291/1084 (26.8)†		No (%) who had ever smoked	140/325 (43.0)	124/349 (35.5)†	118/346 (34.1)†		Outcome	Control*	No*	Gestational hypertension			Pre-eclampsia/eclampsia			Odds ratio (unadjusted)	Adjusted† odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (unadjusted)	Adjusted† odds ratio (95% CI)	P value	Hypertension, doctor diagnosis	76/277	215/428	2.67	2.47 (1.74 to 3.51)	<0.001	327/542	3.02	3.98 (2.82 to 5.61)	<0.001	Currently taking anti-hypertensive medication	43/295	113/442	2.01	1.89 (1.23 to 2.88)	0.003	151/565	2.14	1.90 (1.27 to 2.86)	0.002	Stroke, doctor diagnosis	3/266	10/404	2.23	2.42 (0.59 to 9.98)	0.22	19/511	3.39	3.41 (0.95 to 12.2)	0.06	Angina, doctor diagnosis	24/273	40/413	1.11	1.02 (0.58 to 1.81)	0.94	69/518	1.59	1.61 (0.95 to 2.73)	0.08	Angina, Rose criteria	22/290	34/441	1.02	0.93 (0.52 to 1.65)	0.80	47/559	1.12	0.90 (0.52 to 1.55)	0.69	Possible MI, doctor diagnosis	14/268	16/406	0.74	0.73 (0.32 to 1.63)	0.44	20/512	0.74	0.76 (0.35 to 1.63)	0.48	Possible MI, Rose questionnaire	22/292	19/444	0.55	0.48 (0.25 to 0.95)	0.03	36/569	0.83	0.84 (0.47 to 1.50)	0.56	Intermittent claudication, Rose criteria	3/292	7/440	1.56	1.54 (0.38 to 6.19)	0.55	9/565	1.56	1.57 (0.41 to 6.05)	0.51	DVT, doctor diagnosis	22/269	25/404	0.74	0.65 (0.35 to 1.20)	0.17	33/510	0.78	0.75 (0.42 to 1.34)	0.32	*Kidney disease", doctor diagnosis	7/267	9/398	0.85	0.84 (0.22 to 1.82)	0.40	28/508	2.17	2.39 (1.01 to 5.65)	0.05	Clearly defined groups: Yes, gestational hypertension was defined as diastolic pressure ≥ 90 mm Hg on two occasions at least four hours apart or a single reading of ≥ 110 mm Hg from 20 weeks' gestation onwards in a previously normotensive woman. Pre-eclampsia was defined as gestational hypertension plus proteinuria of ≥ 0.3 g/24 hours. Eclampsia was defined clinically as convulsions occurring in the presence of pre-eclampsia. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: From the databank we identified a cohort of women who were living in Aberdeen city at the time of delivery. We carried out two tracing exercises for the cohort. The first, carried out in 1996, was at the local level using the Grampian community health index (a comprehensive regional primary care register²⁴) to identify the current name and address of all cohort members still alive and resident in the Grampian area. From this exercise we were able us to contact the current general practitioners of women in the original cohort who were still living in the area. The second tracing exercise was at national level and was undertaken in 1999. The information and statistics division (ISD) of the NHS in Scotland, Edinburgh, used probability matching to identify any women
	Control	Group																																																																																																																																																																
		Gestational hypertension	Pre-eclampsia/eclampsia																																																																																																																																																															
Total	1197	1197	1199																																																																																																																																																															
Mean (SD) age at delivery (years)	24.2 (4.69)	24.2 (4.64)	24.2 (4.68)																																																																																																																																																															
No (%) ≤ 20 weeks' gestation	736/1007 (73.1)	908/1158 (78.6)†	805/1140 (82.9)†																																																																																																																																																															
Mean (SD) BMI (kg/m ²)	21.3 (2.7)	22.3 (3.1)†	22.2 (3.1)†																																																																																																																																																															
No (%) in social class I-III non-manual	384/947 (40.6)	370/1130 (32.8)†	291/1084 (26.8)†																																																																																																																																																															
No (%) who had ever smoked	140/325 (43.0)	124/349 (35.5)†	118/346 (34.1)†																																																																																																																																																															
Outcome	Control*	No*	Gestational hypertension			Pre-eclampsia/eclampsia																																																																																																																																																												
			Odds ratio (unadjusted)	Adjusted† odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (unadjusted)	Adjusted† odds ratio (95% CI)	P value																																																																																																																																																										
Hypertension, doctor diagnosis	76/277	215/428	2.67	2.47 (1.74 to 3.51)	<0.001	327/542	3.02	3.98 (2.82 to 5.61)	<0.001																																																																																																																																																									
Currently taking anti-hypertensive medication	43/295	113/442	2.01	1.89 (1.23 to 2.88)	0.003	151/565	2.14	1.90 (1.27 to 2.86)	0.002																																																																																																																																																									
Stroke, doctor diagnosis	3/266	10/404	2.23	2.42 (0.59 to 9.98)	0.22	19/511	3.39	3.41 (0.95 to 12.2)	0.06																																																																																																																																																									
Angina, doctor diagnosis	24/273	40/413	1.11	1.02 (0.58 to 1.81)	0.94	69/518	1.59	1.61 (0.95 to 2.73)	0.08																																																																																																																																																									
Angina, Rose criteria	22/290	34/441	1.02	0.93 (0.52 to 1.65)	0.80	47/559	1.12	0.90 (0.52 to 1.55)	0.69																																																																																																																																																									
Possible MI, doctor diagnosis	14/268	16/406	0.74	0.73 (0.32 to 1.63)	0.44	20/512	0.74	0.76 (0.35 to 1.63)	0.48																																																																																																																																																									
Possible MI, Rose questionnaire	22/292	19/444	0.55	0.48 (0.25 to 0.95)	0.03	36/569	0.83	0.84 (0.47 to 1.50)	0.56																																																																																																																																																									
Intermittent claudication, Rose criteria	3/292	7/440	1.56	1.54 (0.38 to 6.19)	0.55	9/565	1.56	1.57 (0.41 to 6.05)	0.51																																																																																																																																																									
DVT, doctor diagnosis	22/269	25/404	0.74	0.65 (0.35 to 1.20)	0.17	33/510	0.78	0.75 (0.42 to 1.34)	0.32																																																																																																																																																									
*Kidney disease", doctor diagnosis	7/267	9/398	0.85	0.84 (0.22 to 1.82)	0.40	28/508	2.17	2.39 (1.01 to 5.65)	0.05																																																																																																																																																									

	matched with the first group. Exclusion criteria - chronic hypertension				Table 4 Odds ratios (control group=1.0) for measures of hypertensive and other cardiovascular disease at clinical examination <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="4">Gestational hypertension</th><th colspan="4">Pre-eclampsia/eclampsia</th></tr><tr><th>Control</th><th>No</th><th>Odds ratio (unadjusted)</th><th>Adjusted* odds ratio (95% CI)</th><th>P value</th><th>No</th><th>Odds ratio (unadjusted)</th><th>Adjusted* odds ratio (95% CI)</th><th>P value</th></tr><tr><td>Currently taking anti-hypertensive drugs</td><td>25/206</td><td>80/343</td><td>2.20</td><td>1.95 (1.18 to 3.24)</td><td>0.009</td><td>129/443</td><td>2.97</td><td>2.77 (1.72 to 4.47)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Not on anti-hypertensive drugs but raised blood pressure at time of examination†</td><td>30/206</td><td>61/343</td><td>1.26</td><td>1.13 (0.69 to 1.86)</td><td>0.63</td><td>87/443</td><td>1.43</td><td>1.40 (0.87 to 2.26)</td><td>0.16</td></tr><tr><td>Provisionally fulfilling WHO criteria for hypertension</td><td>55/206</td><td>141/343</td><td>1.90</td><td>1.70 (1.13 to 2.56)</td><td>0.01</td><td>216/443</td><td>2.60</td><td>2.62 (1.77 to 3.86)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Changes on ECG (any abnormality)‡</td><td>20/205</td><td>32/342</td><td>0.95</td><td>0.96 (0.52 to 1.77)</td><td>0.90</td><td>61/437</td><td>1.50</td><td>1.96 (0.96 to 2.98)</td><td>0.07</td></tr></table> *Adjusted for age, BMI, social class, and smoking habit. †Mean diastolic >95 mm Hg or mean systolic > 160 mm Hg or both. ‡Minnesota coding.		Gestational hypertension				Pre-eclampsia/eclampsia				Control	No	Odds ratio (unadjusted)	Adjusted* odds ratio (95% CI)	P value	No	Odds ratio (unadjusted)	Adjusted* odds ratio (95% CI)	P value	Currently taking anti-hypertensive drugs	25/206	80/343	2.20	1.95 (1.18 to 3.24)	0.009	129/443	2.97	2.77 (1.72 to 4.47)	<0.001	Not on anti-hypertensive drugs but raised blood pressure at time of examination†	30/206	61/343	1.26	1.13 (0.69 to 1.86)	0.63	87/443	1.43	1.40 (0.87 to 2.26)	0.16	Provisionally fulfilling WHO criteria for hypertension	55/206	141/343	1.90	1.70 (1.13 to 2.56)	0.01	216/443	2.60	2.62 (1.77 to 3.86)	<0.001	Changes on ECG (any abnormality)‡	20/205	32/342	0.95	0.96 (0.52 to 1.77)	0.90	61/437	1.50	1.96 (0.96 to 2.98)	0.07				from the cohort who were admitted to hospital from 1980 to 1999. In collaboration with the NHS central registry in Southport, the division also ascertained the vital status of women in the cohort and obtained death certificates for any who had died, including those who died in the United Kingdom but outside Scotland. For the mortality and hospital discharge outcomes, we used ICD codes.
	Gestational hypertension				Pre-eclampsia/eclampsia																																																														
	Control	No	Odds ratio (unadjusted)	Adjusted* odds ratio (95% CI)	P value	No	Odds ratio (unadjusted)	Adjusted* odds ratio (95% CI)	P value																																																										
Currently taking anti-hypertensive drugs	25/206	80/343	2.20	1.95 (1.18 to 3.24)	0.009	129/443	2.97	2.77 (1.72 to 4.47)	<0.001																																																										
Not on anti-hypertensive drugs but raised blood pressure at time of examination†	30/206	61/343	1.26	1.13 (0.69 to 1.86)	0.63	87/443	1.43	1.40 (0.87 to 2.26)	0.16																																																										
Provisionally fulfilling WHO criteria for hypertension	55/206	141/343	1.90	1.70 (1.13 to 2.56)	0.01	216/443	2.60	2.62 (1.77 to 3.86)	<0.001																																																										
Changes on ECG (any abnormality)‡	20/205	32/342	0.95	0.96 (0.52 to 1.77)	0.90	61/437	1.50	1.96 (0.96 to 2.98)	0.07																																																										
										Selective loss to follow up: Yes, well described																																																									
										Identification confounders and correction in analysis: Hypertension: age at delivery, social class and smoking Events: age at delivery, social class																																																									
										Funding: British Heart Foundation, grant number PG/95130. The guarantor accepts full responsibility for the conduct of the study, had access to the data, and controlled the decision to publish.																																																									

4.2 PCOS

Reference	Study type	Characteristics	Determinant (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																																				
Chang, 2011	Design Cross-sectional cohort study N = 697 Dallas heart study	Aim of the study: to determine in a multiethnic population-based sample whether women with PCOS have greater measures of subclinical atherosclerosis than women without PCOS Inclusion criteria -Women between the ages of 35 and 49 - PCOS according R'dam criteria - Period 2000 - 2002 Exclusion criteria - postmenopausal women	Determinants PCOS according R'dam criteria (except for cycle interval > 45 days) N = 144	Controls Women with regular menses, total testosterone <2.78 nmol/l, no signs of hirsutism and no polycystic ovarian morphology by magnetic resonance imaging (MRI). N =	Primary outcomes: Subclinical atherosclerosis defined as coronary artery calcium (CAC) by computed tomography and abdominal aortic plaque by MRI. Secondary outcomes: Hirsutism (?), BMI, Total Testosterone, FAI, PCOM. Fasting Glucose and Insulin, HOMA-IR, Total cholesterol, LDL, HDL, VLDL, hs-CRP, Leptin, MCP-1. LV mass Follow up:	Primary outcomes: Table 1. Baseline characteristics for polycystic ovarian syndrome (PCOS) vs regularly cycling controls* <table><tr><th>Characteristic</th><th>PCOS (n = 144)</th><th>Controls (n = 170)</th><th>P</th></tr><tr><td>Age (years)</td><td>40.0 [37.0, 42.0]</td><td>42.0 [39.0, 45.0]</td><td><0.01</td></tr><tr><td>African-American (%)</td><td>50.0</td><td>42.4</td><td>0.48</td></tr><tr><td>Hispanic (%)</td><td>21.5</td><td>25.3</td><td>0.48</td></tr><tr><td>Body mass index (kg/m²)</td><td>31.7 [26.5, 38.1]</td><td>28.7 [25.5, 33.9]</td><td><0.01</td></tr><tr><td>Waist:hip ratio</td><td>0.86 [0.81, 0.90]</td><td>0.84 [0.78, 0.88]</td><td><0.01</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure (mmHg)</td><td>124 [112, 134]</td><td>120 [111, 131]</td><td>0.16</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure (mmHg)</td><td>79 [73, 86]</td><td>78 [72, 85]</td><td>0.21</td></tr><tr><td>Total cholesterol (mg/dl)</td><td>171 [148, 196]</td><td>174 [155, 194]</td><td>0.78</td></tr><tr><td>LDL (mg/dl)</td><td>98 [80, 125]</td><td>102 [84, 119]</td><td>0.52</td></tr><tr><td>HDL (mg/dl)</td><td>51 [43, 59]</td><td>49 [44, 60]</td><td>0.94</td></tr><tr><td>Triglycerides (mg/dl)</td><td>83.0 [64.0, 127.0]</td><td>85.5 [60.0, 118.0]</td><td>0.84</td></tr><tr><td>non-HDL (mg/dl)</td><td>117 [96, 145]</td><td>118 [100, 141]</td><td>0.76</td></tr><tr><td>VLDL size (nm)</td><td>53.6 [48.2, 61.6]</td><td>50 [46.2, 57.7]</td><td><0.01</td></tr><tr><td>Large VLDL:chylomicrons (nmol/l)</td><td>1.6 [0.4, 4.8]</td><td>1.0 [0.3, 3.0]</td><td>0.03</td></tr><tr><td>Medium VLDL (nmol/l)</td><td>14 [6.1, 28.2]</td><td>15 [6.1, 29.6]</td><td>0.44</td></tr><tr><td>Small VLDL (nmol/l)</td><td>29.7 [18.6, 43.7]</td><td>31.4 [20.7, 44]</td><td>0.68</td></tr><tr><td>Creatinine (mg/dl)</td><td>0.70 [0.70, 0.85]</td><td>0.70 [0.70, 0.80]</td><td>0.46</td></tr><tr><td>Glucose (mg/dl)</td><td>92.0 [85.0, 102.0]</td><td>91.5 [85.0, 99.0]</td><td>0.56</td></tr><tr><td>Insulin (μU/ml)</td><td>15.4 [8.9, 22.1]</td><td>11.3 [7.1, 19.2]</td><td><0.01</td></tr><tr><td>HOMA-IR</td><td>3.7 [1.9, 5.5]</td><td>2.7 [1.6, 4.5]</td><td><0.01</td></tr><tr><td>Leptin (pg/l)</td><td>23.5 [14.3, 34.2]</td><td>18.4 [11.6, 28.7]</td><td>0.02</td></tr><tr><td>SHBG (nmol/l)</td><td>112 [83, 178]</td><td>137 [95, 241]</td><td><0.01</td></tr><tr><td>Total testosterone (ng/dl)</td><td>80 [46, 100]</td><td>50 [40, 60]</td><td><0.01</td></tr><tr><td>cFT (pmol/l)</td><td>20.3 [13.3, 31.2]</td><td>9.5 [6.7, 15.1]</td><td><0.01</td></tr></table> LDL, Low-density lipoprotein cholesterol; HDL, High-density lipoprotein cholesterol; VLDL, Very low-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model of insulin resistance; SHBG, sex hormone-binding globulin; cFT, calculated free testosterone. The conversion factors from conventional and/or metric units to Systeme International (SI) units are as follows: low-density, high-density lipoprotein and total cholesterol, mmol/L, multiply by 0.0259; triglycerides, mmol/L, multiply by 0.0113; glucose, mmol/L, multiply by 0.0555; insulin to pmol/L, multiply by 6.945; total testosterone, nmol/L, multiply by 0.0347. *Results presented as median [25th, 75th percentile] for continuous variables, or percentage for categorical variables. There was a greater prevalence of hypertension in women with PCOS (29.2% vs 18.8%, P = 0.03) but no significant difference in the prevalence of impaired fasting glucose (IFG), diabetes or the metabolic syndrome than controls Fig. 3 Prevalence of atherosclerosis among women with polycystic ovarian syndrome (■) and regularly cycling controls (□). CAC, coronary artery calcium. In a multivariate logistic regression analysis adjusting for age, BMI, insulin and hypertension, the odds ratio of aortic plaque for women with	Characteristic	PCOS (n = 144)	Controls (n = 170)	P	Age (years)	40.0 [37.0, 42.0]	42.0 [39.0, 45.0]	<0.01	African-American (%)	50.0	42.4	0.48	Hispanic (%)	21.5	25.3	0.48	Body mass index (kg/m ²)	31.7 [26.5, 38.1]	28.7 [25.5, 33.9]	<0.01	Waist:hip ratio	0.86 [0.81, 0.90]	0.84 [0.78, 0.88]	<0.01	Systolic blood pressure (mmHg)	124 [112, 134]	120 [111, 131]	0.16	Diastolic blood pressure (mmHg)	79 [73, 86]	78 [72, 85]	0.21	Total cholesterol (mg/dl)	171 [148, 196]	174 [155, 194]	0.78	LDL (mg/dl)	98 [80, 125]	102 [84, 119]	0.52	HDL (mg/dl)	51 [43, 59]	49 [44, 60]	0.94	Triglycerides (mg/dl)	83.0 [64.0, 127.0]	85.5 [60.0, 118.0]	0.84	non-HDL (mg/dl)	117 [96, 145]	118 [100, 141]	0.76	VLDL size (nm)	53.6 [48.2, 61.6]	50 [46.2, 57.7]	<0.01	Large VLDL:chylomicrons (nmol/l)	1.6 [0.4, 4.8]	1.0 [0.3, 3.0]	0.03	Medium VLDL (nmol/l)	14 [6.1, 28.2]	15 [6.1, 29.6]	0.44	Small VLDL (nmol/l)	29.7 [18.6, 43.7]	31.4 [20.7, 44]	0.68	Creatinine (mg/dl)	0.70 [0.70, 0.85]	0.70 [0.70, 0.80]	0.46	Glucose (mg/dl)	92.0 [85.0, 102.0]	91.5 [85.0, 99.0]	0.56	Insulin (μU/ml)	15.4 [8.9, 22.1]	11.3 [7.1, 19.2]	<0.01	HOMA-IR	3.7 [1.9, 5.5]	2.7 [1.6, 4.5]	<0.01	Leptin (pg/l)	23.5 [14.3, 34.2]	18.4 [11.6, 28.7]	0.02	SHBG (nmol/l)	112 [83, 178]	137 [95, 241]	<0.01	Total testosterone (ng/dl)	80 [46, 100]	50 [40, 60]	<0.01	cFT (pmol/l)	20.3 [13.3, 31.2]	9.5 [6.7, 15.1]	<0.01	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: To assess the prevalence of subclinical atherosclerosis, electron beam computed tomography (EBCT) (n = 641) and aortic MRI (n = 569) were performed at visit 3 to provide measurements of CAC and aortic plaque, respectively. Selective loss to follow up: No, they only included women who completed all three study visits Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for age, BMI, insulin and Hypertension in the aortic plaque model. Funding: This work was supported by the Donald W. Reynolds Cardiovascular Clinical Research Center at Dallas, the American Heart Association (Fellow-to-Faculty Transition Award #0775033N to AYC) and the Burroughs-Wellcome Fund (Clinical Scientist Award in Translational Research grant #1005954 to RJA).
Characteristic	PCOS (n = 144)	Controls (n = 170)	P																																																																																																								
Age (years)	40.0 [37.0, 42.0]	42.0 [39.0, 45.0]	<0.01																																																																																																								
African-American (%)	50.0	42.4	0.48																																																																																																								
Hispanic (%)	21.5	25.3	0.48																																																																																																								
Body mass index (kg/m ²)	31.7 [26.5, 38.1]	28.7 [25.5, 33.9]	<0.01																																																																																																								
Waist:hip ratio	0.86 [0.81, 0.90]	0.84 [0.78, 0.88]	<0.01																																																																																																								
Systolic blood pressure (mmHg)	124 [112, 134]	120 [111, 131]	0.16																																																																																																								
Diastolic blood pressure (mmHg)	79 [73, 86]	78 [72, 85]	0.21																																																																																																								
Total cholesterol (mg/dl)	171 [148, 196]	174 [155, 194]	0.78																																																																																																								
LDL (mg/dl)	98 [80, 125]	102 [84, 119]	0.52																																																																																																								
HDL (mg/dl)	51 [43, 59]	49 [44, 60]	0.94																																																																																																								
Triglycerides (mg/dl)	83.0 [64.0, 127.0]	85.5 [60.0, 118.0]	0.84																																																																																																								
non-HDL (mg/dl)	117 [96, 145]	118 [100, 141]	0.76																																																																																																								
VLDL size (nm)	53.6 [48.2, 61.6]	50 [46.2, 57.7]	<0.01																																																																																																								
Large VLDL:chylomicrons (nmol/l)	1.6 [0.4, 4.8]	1.0 [0.3, 3.0]	0.03																																																																																																								
Medium VLDL (nmol/l)	14 [6.1, 28.2]	15 [6.1, 29.6]	0.44																																																																																																								
Small VLDL (nmol/l)	29.7 [18.6, 43.7]	31.4 [20.7, 44]	0.68																																																																																																								
Creatinine (mg/dl)	0.70 [0.70, 0.85]	0.70 [0.70, 0.80]	0.46																																																																																																								
Glucose (mg/dl)	92.0 [85.0, 102.0]	91.5 [85.0, 99.0]	0.56																																																																																																								
Insulin (μU/ml)	15.4 [8.9, 22.1]	11.3 [7.1, 19.2]	<0.01																																																																																																								
HOMA-IR	3.7 [1.9, 5.5]	2.7 [1.6, 4.5]	<0.01																																																																																																								
Leptin (pg/l)	23.5 [14.3, 34.2]	18.4 [11.6, 28.7]	0.02																																																																																																								
SHBG (nmol/l)	112 [83, 178]	137 [95, 241]	<0.01																																																																																																								
Total testosterone (ng/dl)	80 [46, 100]	50 [40, 60]	<0.01																																																																																																								
cFT (pmol/l)	20.3 [13.3, 31.2]	9.5 [6.7, 15.1]	<0.01																																																																																																								

						PCOS compared with controls was not significant (0.63, 95% confidence interval 0.36–1.11; unadjusted odds ratio, 0.66, 95% confidence interval 0.39–1.13). Among women with PCOS, those with aortic plaque had significantly lower HDL [1.22 vs 1.33 mmol/l (47.0 vs 51.5 mg/dl), P = 0.01] and higher fasting glucose [5.38 vs 5.00 mmol/l (97.0 vs 90.0 mg/dl), P = 0.01]. In the control groups, these risk factors were not different in those with or without aortic plaque. In logistic regression analyses, significant predictors of aortic plaque in women with PCOS were glucose [OR 1.01 (1.00–102)], low HDL [OR 2.3 (1.0–5.4)] or the metabolic syndrome.[OR 2.4 (1.1–5.7)].																																																																																																																																													
Coksuer, 2011	Design Case-control N = 64	Aim of the study: To investigate the risk of cardiovascular disease by measuring carotid intima-media thickness (CIMT) and to evaluate the diameters and blood flow volume of vertebral arteries using Doppler ultrasound and the possible contribution of hyperandrogenemia that exists in these patients. Inclusion criteria - Caucasian women - age 18 – 35 years - nonsmokers Exclusion criteria pregnancy, hypothyroidism, hyperprolactinemia, Cushings syndrome, nonclassical congenital adrenal hyperplasia, and use of OAC glucocorticoids, antiandrogens, ovulation induction agents, antidiabetic or antiobesity drugs or other hormonal	Determinants PCOS according R'dam criteria N = 31	Controls Healthy women N = 33	Primary outcomes: BMI, W/H ratio, Ferriman-Galwey score, SBP, DBP, heart rate, Blood flow in Vertebral arteries, CIMT, HOMA-IR, free and total T, Prl, E2, FSH, LH, Lipid profile, CRP Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: A significant difference between the two groups in IMT on the carotid artery and diameters of vertebral arteries were found (Table 2). Right-left and total flow volumes of the vertebral arteries (VA) were significantly lower in the PCOS group than in the control group. Compared to the control group, diameters of right and left VA decreased (<i>P</i> < 0.05). Conclusion: The results of this study suggest that hyperandrogenemia in obese PCOS patients affects carotid and vertebral-basilar system arteries wall thickness. <table><caption>Table 1 Clinical and hormonal characteristics, and metabolic, biochemical and cardiovascular profiles of patients and control group</caption><thead><tr><th></th><th>Obese PCOS (n = 31) Mean ± SD</th><th>Obese controls (n = 33) Mean ± SD</th><th>P-value</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age</td><td>25.6 ± 0.7</td><td>27.2 ± 3.7</td><td>0.15</td></tr><tr><td>BMI</td><td>30.8 ± 3.2</td><td>31.6 ± 3.5</td><td>0.36</td></tr><tr><td>WHR</td><td>0.89 ± 0.02</td><td>0.90 ± 0.02</td><td>0.09</td></tr><tr><td>Ferriman-Galwey Score</td><td>9.3 ± 3.3</td><td>3.8 ± 2.0</td><td><0.001</td></tr><tr><td>LH (mIU/mL)</td><td>7.0 ± 2.8</td><td>4.5 ± 2.1</td><td><0.001</td></tr><tr><td>FSH (mIU/mL)</td><td>5.0 ± 2.3</td><td>6.0 ± 1.8</td><td>0.06</td></tr><tr><td>Estradiol (pg/mL)</td><td>40.1 ± 30.8</td><td>35.4 ± 29.4</td><td>0.53</td></tr><tr><td>Free testosterone (pg/mL)</td><td>8.3 ± 3.9</td><td>4.0 ± 2.1</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Total testosterone (ng/dL)</td><td>46.9 ± 22.3</td><td>19.7 ± 5.7</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Fasting glucose (mg/dL)</td><td>82.8 ± 7.4</td><td>84.8 ± 5.6</td><td>0.25</td></tr><tr><td>Fasting insulin (uIU/mL)</td><td>6.8 ± 3.6</td><td>6.5 ± 4.0</td><td>0.74</td></tr><tr><td>HbA1c (%)</td><td>3.2 ± 0.9</td><td>3.4 ± 0.8</td><td>0.42</td></tr><tr><td>Triglycerides (mg/dL)</td><td>87.6 ± 17.2</td><td>84.3 ± 14.3</td><td>0.41</td></tr><tr><td>Total cholesterol (mg/dL)</td><td>154.7 ± 20.3</td><td>147.3 ± 17.7</td><td>0.12</td></tr><tr><td>LDL (mg/dL)</td><td>91.3 ± 13.0</td><td>94.4 ± 11.9</td><td>0.12</td></tr><tr><td>HDL (mg/dL)</td><td>45.4 ± 7.3</td><td>42.8 ± 5.3</td><td>0.11</td></tr><tr><td>Heart rate (b.p.m.)</td><td>75.5 ± 4.3</td><td>73.1 ± 4.4</td><td>0.03</td></tr><tr><td>SBP (mmHg)</td><td>96.7 ± 13.5</td><td>94.8 ± 13.2</td><td>0.56</td></tr><tr><td>DBP (mmHg)</td><td>66.1 ± 6.6</td><td>65.7 ± 6.1</td><td>0.81</td></tr><tr><td>CRP (mg/l)</td><td>2.1 ± 0.9</td><td>1.3 ± 0.7</td><td>0.001</td></tr><tr><td>WBC count (cell/mm3)</td><td>6712 ± 177</td><td>4821 ± 115</td><td><0.001</td></tr></tbody></table> <table><caption>Table 2 Results of Doppler ultrasound in vertebral-basilar system and carotid artery</caption><thead><tr><th></th><th>Obese PCOS (n = 31) Mean ± SD</th><th>Obese controls (n = 33) Mean ± SD</th><th>P-value</th></tr></thead><tbody><tr><td>CIMT (mm)</td><td>0.51 ± 0.08</td><td>0.39 ± 0.02</td><td><i>P</i> < 0.001</td></tr><tr><td>Right PSV</td><td>33.2 ± 4.3</td><td>34.3 ± 5.2</td><td>0.34</td></tr><tr><td>Right EDV</td><td>17.4 ± 3.8</td><td>16.8 ± 2.6</td><td>0.46</td></tr><tr><td>Right RI</td><td>0.62 ± 0.02</td><td>0.63 ± 0.05</td><td>0.10</td></tr><tr><td>Right artery diameter</td><td>3.03 ± 0.37</td><td>3.44 ± 0.68</td><td>0.004</td></tr><tr><td>Right flow volume</td><td>86.6 ± 27.4</td><td>108.5 ± 21.7</td><td>0.001</td></tr><tr><td>Left PSV</td><td>33.7 ± 4.3</td><td>35.0 ± 4.4</td><td>0.22</td></tr><tr><td>Left EDV</td><td>17.2 ± 3.9</td><td>16.6 ± 2.5</td><td>0.47</td></tr><tr><td>Left RI</td><td>0.59 ± 0.04</td><td>0.61 ± 0.04</td><td>0.16</td></tr><tr><td>Left artery diameter</td><td>2.94 ± 0.34</td><td>3.33 ± 0.63</td><td>0.003</td></tr><tr><td>Left flow volume</td><td>73.8 ± 16.6</td><td>113.8 ± 17.9</td><td>0.000</td></tr><tr><td>Total flow volume</td><td>160.5 ± 41.6</td><td>222.4 ± 34.6</td><td>0.000</td></tr></tbody></table> CIMT, carotid intima-media thickness; EDV, end diastolic velocity; PCOS, polycystic ovary syndrome; PSV, peak systolic velocity; RI, resistive index; In the regression analyses, significant correlation was detected between the IMT and testosterone levels (<i>r</i> = 0.35, <i>P</i> = 0.001).		Obese PCOS (n = 31) Mean ± SD	Obese controls (n = 33) Mean ± SD	P-value	Age	25.6 ± 0.7	27.2 ± 3.7	0.15	BMI	30.8 ± 3.2	31.6 ± 3.5	0.36	WHR	0.89 ± 0.02	0.90 ± 0.02	0.09	Ferriman-Galwey Score	9.3 ± 3.3	3.8 ± 2.0	<0.001	LH (mIU/mL)	7.0 ± 2.8	4.5 ± 2.1	<0.001	FSH (mIU/mL)	5.0 ± 2.3	6.0 ± 1.8	0.06	Estradiol (pg/mL)	40.1 ± 30.8	35.4 ± 29.4	0.53	Free testosterone (pg/mL)	8.3 ± 3.9	4.0 ± 2.1	<0.001	Total testosterone (ng/dL)	46.9 ± 22.3	19.7 ± 5.7	<0.001	Fasting glucose (mg/dL)	82.8 ± 7.4	84.8 ± 5.6	0.25	Fasting insulin (uIU/mL)	6.8 ± 3.6	6.5 ± 4.0	0.74	HbA1c (%)	3.2 ± 0.9	3.4 ± 0.8	0.42	Triglycerides (mg/dL)	87.6 ± 17.2	84.3 ± 14.3	0.41	Total cholesterol (mg/dL)	154.7 ± 20.3	147.3 ± 17.7	0.12	LDL (mg/dL)	91.3 ± 13.0	94.4 ± 11.9	0.12	HDL (mg/dL)	45.4 ± 7.3	42.8 ± 5.3	0.11	Heart rate (b.p.m.)	75.5 ± 4.3	73.1 ± 4.4	0.03	SBP (mmHg)	96.7 ± 13.5	94.8 ± 13.2	0.56	DBP (mmHg)	66.1 ± 6.6	65.7 ± 6.1	0.81	CRP (mg/l)	2.1 ± 0.9	1.3 ± 0.7	0.001	WBC count (cell/mm3)	6712 ± 177	4821 ± 115	<0.001		Obese PCOS (n = 31) Mean ± SD	Obese controls (n = 33) Mean ± SD	P-value	CIMT (mm)	0.51 ± 0.08	0.39 ± 0.02	<i>P</i> < 0.001	Right PSV	33.2 ± 4.3	34.3 ± 5.2	0.34	Right EDV	17.4 ± 3.8	16.8 ± 2.6	0.46	Right RI	0.62 ± 0.02	0.63 ± 0.05	0.10	Right artery diameter	3.03 ± 0.37	3.44 ± 0.68	0.004	Right flow volume	86.6 ± 27.4	108.5 ± 21.7	0.001	Left PSV	33.7 ± 4.3	35.0 ± 4.4	0.22	Left EDV	17.2 ± 3.9	16.6 ± 2.5	0.47	Left RI	0.59 ± 0.04	0.61 ± 0.04	0.16	Left artery diameter	2.94 ± 0.34	3.33 ± 0.63	0.003	Left flow volume	73.8 ± 16.6	113.8 ± 17.9	0.000	Total flow volume	160.5 ± 41.6	222.4 ± 34.6	0.000	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, case-control Method of assessing the outcome appropriately: All blood samples were obtained in the morning between 08.00–09.00 h after an overnight fast during the early follicular phase (second to fourth day) of a spontaneous or progesterone induced menstrual cycle. Carotid and vertebral arteries ultrasound imaging were performed using Logic-5 Expert US system (General Electric Medical System, CA, USA) by the same experienced radiologist. Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: Yes, regression analyses Funding: Not reported
	Obese PCOS (n = 31) Mean ± SD	Obese controls (n = 33) Mean ± SD	P-value																																																																																																																																																
Age	25.6 ± 0.7	27.2 ± 3.7	0.15																																																																																																																																																
BMI	30.8 ± 3.2	31.6 ± 3.5	0.36																																																																																																																																																
WHR	0.89 ± 0.02	0.90 ± 0.02	0.09																																																																																																																																																
Ferriman-Galwey Score	9.3 ± 3.3	3.8 ± 2.0	<0.001																																																																																																																																																
LH (mIU/mL)	7.0 ± 2.8	4.5 ± 2.1	<0.001																																																																																																																																																
FSH (mIU/mL)	5.0 ± 2.3	6.0 ± 1.8	0.06																																																																																																																																																
Estradiol (pg/mL)	40.1 ± 30.8	35.4 ± 29.4	0.53																																																																																																																																																
Free testosterone (pg/mL)	8.3 ± 3.9	4.0 ± 2.1	<0.001																																																																																																																																																
Total testosterone (ng/dL)	46.9 ± 22.3	19.7 ± 5.7	<0.001																																																																																																																																																
Fasting glucose (mg/dL)	82.8 ± 7.4	84.8 ± 5.6	0.25																																																																																																																																																
Fasting insulin (uIU/mL)	6.8 ± 3.6	6.5 ± 4.0	0.74																																																																																																																																																
HbA1c (%)	3.2 ± 0.9	3.4 ± 0.8	0.42																																																																																																																																																
Triglycerides (mg/dL)	87.6 ± 17.2	84.3 ± 14.3	0.41																																																																																																																																																
Total cholesterol (mg/dL)	154.7 ± 20.3	147.3 ± 17.7	0.12																																																																																																																																																
LDL (mg/dL)	91.3 ± 13.0	94.4 ± 11.9	0.12																																																																																																																																																
HDL (mg/dL)	45.4 ± 7.3	42.8 ± 5.3	0.11																																																																																																																																																
Heart rate (b.p.m.)	75.5 ± 4.3	73.1 ± 4.4	0.03																																																																																																																																																
SBP (mmHg)	96.7 ± 13.5	94.8 ± 13.2	0.56																																																																																																																																																
DBP (mmHg)	66.1 ± 6.6	65.7 ± 6.1	0.81																																																																																																																																																
CRP (mg/l)	2.1 ± 0.9	1.3 ± 0.7	0.001																																																																																																																																																
WBC count (cell/mm3)	6712 ± 177	4821 ± 115	<0.001																																																																																																																																																
	Obese PCOS (n = 31) Mean ± SD	Obese controls (n = 33) Mean ± SD	P-value																																																																																																																																																
CIMT (mm)	0.51 ± 0.08	0.39 ± 0.02	<i>P</i> < 0.001																																																																																																																																																
Right PSV	33.2 ± 4.3	34.3 ± 5.2	0.34																																																																																																																																																
Right EDV	17.4 ± 3.8	16.8 ± 2.6	0.46																																																																																																																																																
Right RI	0.62 ± 0.02	0.63 ± 0.05	0.10																																																																																																																																																
Right artery diameter	3.03 ± 0.37	3.44 ± 0.68	0.004																																																																																																																																																
Right flow volume	86.6 ± 27.4	108.5 ± 21.7	0.001																																																																																																																																																
Left PSV	33.7 ± 4.3	35.0 ± 4.4	0.22																																																																																																																																																
Left EDV	17.2 ± 3.9	16.6 ± 2.5	0.47																																																																																																																																																
Left RI	0.59 ± 0.04	0.61 ± 0.04	0.16																																																																																																																																																
Left artery diameter	2.94 ± 0.34	3.33 ± 0.63	0.003																																																																																																																																																
Left flow volume	73.8 ± 16.6	113.8 ± 17.9	0.000																																																																																																																																																
Total flow volume	160.5 ± 41.6	222.4 ± 34.6	0.000																																																																																																																																																

		drugs within the previous 6 months. neoplastic, metabolic, hepatic, and cardiovascular disorder or other concurrent medical illness were also excluded from the study				the IMT and testosterone levels ($t = 3.35$, $P = 0.001$).																																																	
De Groot, 2011	Design systematic review and meta-analysis N = Cibula et al. 2000 Lunde and Tanbo et al. 2007 Shaw et al. 2008 Solomon et al. 2002 Wild et al. 2000b	Aim of the study: To examine the risk of (non)fatal coronary heart disease (CHD) or stroke in patients with PCOS and ovulatory women without PCOS Inclusion criteria Controlled studies comparing women with PCOS to women without PCOS were considered for eligibility. outcomes: incident CHD and/or stroke (non-fatal or fatal). PCOS should have been defined according to the WHO (WHO, 1973), NIH (Zawadski, 1992), Rotterdam (Rotterdam, 2004) or AE (Azziz et al., 2009) criteria and the control group should be PCOS-free. Exclusion criteria Studies without a control group or that did not distinguish women with or without PCOS	Determinants PCOS according NIH, R'dam and AES-PCOS definitions N =	Controls N =	After identifying 1340 articles published before January 2010, 5 follow-up studies published between 2000 and 2008 were included. Primary outcomes: the pooled risk ratio for CHD or stroke or mortality related to CHD or stroke and BMI-adjusted pooled risk ratio Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: The relative risk for cardiovascular events ranged from 0.92 to 4.24. Four of five studies showed individually a significant increased risk for women with PCOS. The pooled relative risk from a random effects model was 2.02 (95% confidence interval 1.47, 2.76), showing a 2-fold increased risk for CHD/stroke in women with PCOS. The 12 showed moderate heterogeneity (42%). Two studies provided BMI-adjusted risk estimates (Wild et al., 2000b; Solomon et al., 2002; Fig. 3). The pooled relative risk adjusted for BMI was 1.55 (95% confidence interval 1.27, 1.89). In both analyses most weight came from the Solomon study (Solomon et al., 2002) that scored six out of nine points with the Newcastle–Ottawa Scale. Table 1 Characteristics of included studies. <table> <tr> <th>Author</th><th>Year of publication</th><th>Study design</th><th>PCOS definition</th><th>Participants (n)</th><th>End-point</th><th>Effect measure</th><th>Relative risk (95% CI)</th></tr> <tr> <td>Cibula et al. (2000)</td><td>2000</td><td>Retrospective follow-up study</td><td>WHO II, NIH, R'dam, AE</td><td>PCOS 28, Controls 752</td><td>Non-fatal CHD and stroke</td><td>Risk ratio</td><td>4.24 (1.96, 9.17)</td></tr> <tr> <td>Lunde and Tanbo (2007)</td><td>2007</td><td>Retrospective follow-up study</td><td>WHO II, NIH, R'dam, AE</td><td>PCOS 131, Controls 723</td><td>Non-fatal CHD</td><td>Risk ratio</td><td>0.92</td></tr> <tr> <td>Shaw et al. (2008)</td><td>2008</td><td>Prospective follow-up study</td><td>WHO II, NIH, R'dam, AE</td><td>PCOS 104, Controls 286</td><td>Fatal + non-fatal CHD and stroke</td><td>Hazard ratio</td><td>2.3 (1.4, 3.8)</td></tr> <tr> <td>Solomon et al. (2002)</td><td>2002</td><td>Prospective follow-up study</td><td>WHO II</td><td>PCOS 49 292*, Control 715 293</td><td>Fatal + non-fatal CHD and stroke</td><td>Rate ratio</td><td>1.67 (1.35, 2.06)</td></tr> <tr> <td>Wild et al. (2000b)</td><td>2000</td><td>Retrospective follow-up study</td><td>WHO II, AE, R'dam</td><td>PCOS 319, Control 1060</td><td>Non-fatal CHD and stroke</td><td>Odds ratio</td><td>1.9 (1.1, 3.3)</td></tr> </table> PCOS, polycystic ovary syndrome; CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; WHO, World Health Organization; NIH, National Institutes of Health; R'dam, Rotterdam; AE, Androgen-excess PCOS. *Ninety years. Figure 2 Meta-analysis of five cohort studies on the risk of CHD and stroke in PCOS. ES, effect size.	Author	Year of publication	Study design	PCOS definition	Participants (n)	End-point	Effect measure	Relative risk (95% CI)	Cibula et al. (2000)	2000	Retrospective follow-up study	WHO II, NIH, R'dam, AE	PCOS 28, Controls 752	Non-fatal CHD and stroke	Risk ratio	4.24 (1.96, 9.17)	Lunde and Tanbo (2007)	2007	Retrospective follow-up study	WHO II, NIH, R'dam, AE	PCOS 131, Controls 723	Non-fatal CHD	Risk ratio	0.92	Shaw et al. (2008)	2008	Prospective follow-up study	WHO II, NIH, R'dam, AE	PCOS 104, Controls 286	Fatal + non-fatal CHD and stroke	Hazard ratio	2.3 (1.4, 3.8)	Solomon et al. (2002)	2002	Prospective follow-up study	WHO II	PCOS 49 292*, Control 715 293	Fatal + non-fatal CHD and stroke	Rate ratio	1.67 (1.35, 2.06)	Wild et al. (2000b)	2000	Retrospective follow-up study	WHO II, AE, R'dam	PCOS 319, Control 1060	Non-fatal CHD and stroke	Odds ratio	1.9 (1.1, 3.3)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: The definition of CHD and stroke was based on the criteria used by the various authors. The studies showed heterogeneity in design, definitions and quality. The quality of the included studies was assessed according to the Newcastle–Ottawa Scale. Selective loss to follow up: Not reported in this meta-analysis Identification confounders and correction in analysis: Not in all studies. Funding: This study was supported by Leiden University Medical Center. Newcastle-Ottawa Scale: One study scored seven out of nine points (Shaw et al., 2008) and one study scored six points (Solomon et al., 2002), indicating high-quality. Three studies scored four points or less (Cibula et al., 2000; Wild et al., 2000b; Lunde and Tanbo, 2007), indicating low quality.
Author	Year of publication	Study design	PCOS definition	Participants (n)	End-point	Effect measure	Relative risk (95% CI)																																																
Cibula et al. (2000)	2000	Retrospective follow-up study	WHO II, NIH, R'dam, AE	PCOS 28, Controls 752	Non-fatal CHD and stroke	Risk ratio	4.24 (1.96, 9.17)																																																
Lunde and Tanbo (2007)	2007	Retrospective follow-up study	WHO II, NIH, R'dam, AE	PCOS 131, Controls 723	Non-fatal CHD	Risk ratio	0.92																																																
Shaw et al. (2008)	2008	Prospective follow-up study	WHO II, NIH, R'dam, AE	PCOS 104, Controls 286	Fatal + non-fatal CHD and stroke	Hazard ratio	2.3 (1.4, 3.8)																																																
Solomon et al. (2002)	2002	Prospective follow-up study	WHO II	PCOS 49 292*, Control 715 293	Fatal + non-fatal CHD and stroke	Rate ratio	1.67 (1.35, 2.06)																																																
Wild et al. (2000b)	2000	Retrospective follow-up study	WHO II, AE, R'dam	PCOS 319, Control 1060	Non-fatal CHD and stroke	Odds ratio	1.9 (1.1, 3.3)																																																

						Figure 3 Meta-analysis of two cohort studies on the risk of CHD and stroke in PCOS adjusted for BMI. (Solomon et al. ≥ 25 kg/m² and Wild et al. ≥ 30 kg/m²). ES, effect size.																																					
Gateva, 2012a	Design Retrospective case-control N = 301	Aim of the study: to investigate some classical cardiovascular risk factors in a crosssectional study of Bulgarian women with PCOS and/or obesity. Inclusion criteria patients referred to the Clinic of Endocrinology in Alexandrovska University Hospital-Sofia for the last 21 years (starting year 1990): - patients with PCOS or obesity that had sufficient data in their medical charts to be included in the analysis. - premenopausal Exclusion criteria - age less than 18 or higher than 45 years - severe hepatic, cardiovascular or endocrine disorders (incl. diabetes), or other concurrent medical illnesses.	Determinants PCOS according to the R'dam criteria Group 2: Lean PCOS N = 94 Group 3: Obese PCOS (BMI ≥ 30 kg/m2) N = 82	Controls Group 1: Obese (BMI ≥ 30 kg/m2), no PCOS N = 125	Primary outcomes: BMI, W/G ratio, TG, Total Cholesterol, HDL, LDL, HOMA_IR en Gluc/Ins ratio after OGTT, Sex steroid levels, FSH,LH, SHBG Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: Both waist-to-stature ratio (WSR) (area under the curve 0.75, $p = 0.002$) and waist circumference (WC) (area under the curve 0.77, $p = 0.001$) but not waist-to-hip ratio (WHR) (area under the curve 0.62, $p = 0.143$) were shown to be good markers of increased cardiovascular risk, insulin resistance and dislipidemia in PCOS patients. The cut-off point for WSR of 0.50 is useful and the cut-off of 80 cm for WC is more appropriate than 88 cm in detecting cardiovascular risk in PCOS patients. Androgen levels and immunoreactive insulin during an oral glucose tolerance test had lower power for predicting increased CVD risk than WC and WSR. Dislipidemia (%) (18.2%) in Normal weight PCOS and (44.4%) in Obese PCOS. Arterial hypertension (%) 0% in normal weight PCOS and 15.8% in Obese PCOS. A statically significant difference was found regarding the results from the OGTT (blood glucose on 0 and 60min and IRI on 0, 60, and 120 min), HOMA-index, glucose/insulin ratio, the rate of hypertension and dislipidemia, systolic and diastolic blood pressure, HDL, VLDL, and TG (Table 2), the rate of liver steatosis and the levels of ALAT, GGT, and AP, and hematological results (WBC and ESR) (Table 3) between the lean and obese PCOS women. <table><caption>TABLE 1: Anthropometric characteristics of the groups.</caption><thead><tr><th></th><th>Group 1 Obese (n = 125)</th><th>Group 2 Lean PCOS (n = 94)</th><th>Group 3 Obese PCOS (n = 82)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (years)</td><td>26.50 $\pm$ 5.47</td><td>25.17 $\pm$ 4.64</td><td>26.26 $\pm$ 5.64</td></tr><tr><td>Height (cm)</td><td>162.99 $\pm$ 6.09</td><td>163.39 $\pm$ 6.52</td><td>163.68 $\pm$ 6.70</td></tr><tr><td>Weight (kg)</td><td>99.82 $\pm$ 17.00***</td><td>61.56 $\pm$ 10.32***</td><td>97.09 $\pm$ 14.07</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)</td><td>37.55 $\pm$ 5.95***</td><td>23.04 $\pm$ 3.47***</td><td>36.21 $\pm$ 4.58</td></tr><tr><td>Waist (cm)</td><td>106.92 $\pm$ 12.49***</td><td>77.81 $\pm$ 9.87***</td><td>103.69 $\pm$ 10.24</td></tr><tr><td>Hip (cm)</td><td>121.78 $\pm$ 11.70***</td><td>96.93 $\pm$ 8.34***</td><td>118.92 $\pm$ 9.39</td></tr><tr><td>WHR</td><td>0.86 $\pm$ 0.08***</td><td>0.79 $\pm$ 0.06***</td><td>0.87 $\pm$ 0.08</td></tr><tr><td>WSR</td><td>0.65 $\pm$ 0.08***</td><td>0.47 $\pm$ 0.06***</td><td>0.63 $\pm$ 0.07</td></tr></tbody></table> *** $P < 0.001$ between group 2 and group 3. *** $P < 0.001$ between group 1 and group 2.		Group 1 Obese (n = 125)	Group 2 Lean PCOS (n = 94)	Group 3 Obese PCOS (n = 82)	Age (years)	26.50 $\pm$ 5.47	25.17 $\pm$ 4.64	26.26 $\pm$ 5.64	Height (cm)	162.99 $\pm$ 6.09	163.39 $\pm$ 6.52	163.68 $\pm$ 6.70	Weight (kg)	99.82 $\pm$ 17.00***	61.56 $\pm$ 10.32***	97.09 $\pm$ 14.07	BMI (kg/m ²)	37.55 $\pm$ 5.95***	23.04 $\pm$ 3.47***	36.21 $\pm$ 4.58	Waist (cm)	106.92 $\pm$ 12.49***	77.81 $\pm$ 9.87***	103.69 $\pm$ 10.24	Hip (cm)	121.78 $\pm$ 11.70***	96.93 $\pm$ 8.34***	118.92 $\pm$ 9.39	WHR	0.86 $\pm$ 0.08***	0.79 $\pm$ 0.06***	0.87 $\pm$ 0.08	WSR	0.65 $\pm$ 0.08***	0.47 $\pm$ 0.06***	0.63 $\pm$ 0.07	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, after agematching of the three groups, 74 women with obesity were excluded. Method of assessing the outcome appropriately: Yes, <i>Dislipidemia</i> was accepted if there was such a diagnosis in the file and/or there was any treatment for dislipidemia and/or measured during the hospital stay TC > 5.2 mmol/L, and/or HDL <1.3 mmol/L and/or TG > 1.8 mmol/L. <i>Arterial Hypertension</i> was accepted if therewas such a diagnosis in the file and/or there was antihypertensive treatment and/or measured during the hospital stay arterial blood pressure $\geq 140/90$ mmHg. Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Not reported
	Group 1 Obese (n = 125)	Group 2 Lean PCOS (n = 94)	Group 3 Obese PCOS (n = 82)																																								
Age (years)	26.50 $\pm$ 5.47	25.17 $\pm$ 4.64	26.26 $\pm$ 5.64																																								
Height (cm)	162.99 $\pm$ 6.09	163.39 $\pm$ 6.52	163.68 $\pm$ 6.70																																								
Weight (kg)	99.82 $\pm$ 17.00***	61.56 $\pm$ 10.32***	97.09 $\pm$ 14.07																																								
BMI (kg/m ²)	37.55 $\pm$ 5.95***	23.04 $\pm$ 3.47***	36.21 $\pm$ 4.58																																								
Waist (cm)	106.92 $\pm$ 12.49***	77.81 $\pm$ 9.87***	103.69 $\pm$ 10.24																																								
Hip (cm)	121.78 $\pm$ 11.70***	96.93 $\pm$ 8.34***	118.92 $\pm$ 9.39																																								
WHR	0.86 $\pm$ 0.08***	0.79 $\pm$ 0.06***	0.87 $\pm$ 0.08																																								
WSR	0.65 $\pm$ 0.08***	0.47 $\pm$ 0.06***	0.63 $\pm$ 0.07																																								

						<table><tr><th colspan="7">TABLE 2: Comparison between the results from oral glucose tolerance test, lipid profile, blood pressure measurement, and ECG characteristics between the three groups.</th></tr><tr><th></th><th colspan="2">Group 1 Obese</th><th colspan="2">Group 2 Lean PCOS</th><th colspan="2">Group 3 Obese PCOS</th></tr><tr><th></th><th>n</th><th></th><th>n</th><th></th><th>n</th><th></th></tr><tr><td>Fasting blood glucose (mmol/L)</td><td>125</td><td>4.37 ± 1.02</td><td>94</td><td>4.25 ± 0.75*</td><td>82</td><td>4.63 ± 0.94</td></tr><tr><td>Blood glucose on 60 min of OGTT (mmol/L)</td><td>110</td><td>7.62 ± 1.99*</td><td>75</td><td>6.72 ± 2.08**</td><td>78</td><td>7.87 ± 2.09</td></tr><tr><td>Blood glucose on 120 min of OGTT (mmol/L)</td><td>119</td><td>5.86 ± 1.62</td><td>74</td><td>5.70 ± 1.45</td><td>81</td><td>6.06 ± 1.54</td></tr><tr><td>Fasting IRI (mU/L)</td><td>86</td><td>18.24 ± 9.86***</td><td>72</td><td>8.16 ± 4.22***</td><td>69</td><td>20.35 ± 11.67</td></tr><tr><td>IRI on 60 min of OGTT (mU/L)</td><td>54</td><td>108.70 ± 78.26***</td><td>62</td><td>65.50 ± 49.05***</td><td>54</td><td>129.26 ± 79.32</td></tr><tr><td>IRI on 120 min of OGTT (mU/L)</td><td>57</td><td>66.69 ± 50.11*</td><td>61</td><td>39.40 ± 33.11***</td><td>53</td><td>90.22 ± 74.22</td></tr><tr><td>HOMA index</td><td>86</td><td>3.80 ± 2.41***</td><td>72</td><td>1.56 ± 0.97***</td><td>68</td><td>4.32 ± 2.69</td></tr><tr><td>Fasting glucose/insulin ratio</td><td>86</td><td>0.34 ± 0.22***</td><td>72</td><td>0.68 ± 0.39***</td><td>68</td><td>0.32 ± 0.22</td></tr><tr><td>Dislipidemia (%)</td><td>125</td><td>44.0%***</td><td>91</td><td>15.4%***</td><td>81</td><td>40.7%</td></tr><tr><td>Treatment for dislipidemia (%)</td><td>125</td><td>4.8%</td><td>91</td><td>1.1%</td><td>80</td><td>2.5%</td></tr><tr><td>Total cholesterol (mmol/L)</td><td>122</td><td>4.73 ± 0.94</td><td>89</td><td>4.60 ± 0.97</td><td>81</td><td>4.68 ± 0.81</td></tr><tr><td>HDL cholesterol (mmol/L)</td><td>95</td><td>1.27 ± 0.28***</td><td>52</td><td>1.52 ± 0.40**</td><td>66</td><td>1.28 ± 0.34</td></tr><tr><td>LDL cholesterol (mmol/L)</td><td>95</td><td>2.73 ± 0.88</td><td>52</td><td>2.78 ± 0.94</td><td>65</td><td>2.64 ± 0.73</td></tr><tr><td>VLDL cholesterol (mmol/L)</td><td>94</td><td>0.67 ± 0.43***</td><td>49</td><td>0.37 ± 0.18***</td><td>64</td><td>0.71 ± 0.43</td></tr><tr><td>Triglycerides (mmol/L)</td><td>125</td><td>1.76 ± 0.75***</td><td>89</td><td>0.91 ± 0.37***</td><td>80</td><td>1.56 ± 0.72</td></tr><tr><td>Arterial hypertension (%)</td><td>125</td><td>31.2%***</td><td>93</td><td>1.1%***</td><td>81</td><td>29.6%</td></tr><tr><td>Treatment for arterial hypertension (%)</td><td>125</td><td>12.8%***</td><td>93</td><td>1.1%***</td><td>81</td><td>18.5%</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure (mmHg)</td><td>125</td><td>124.00 ± 12.44***</td><td>90</td><td>113.78 ± 12.09***</td><td>81</td><td>123.77 ± 14.41</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure (mmHg)</td><td>125</td><td>80.00 ± 9.20***</td><td>90</td><td>73.11 ± 8.16***</td><td>81</td><td>80.06 ± 10.29</td></tr><tr><td>cQT-interval (sec)</td><td>19</td><td>0.41 ± 0.02</td><td>9</td><td>0.41 ± 0.04</td><td>18</td><td>0.40 ± 0.03</td></tr><tr><td>RR-interval (sec)</td><td>22</td><td>0.73 ± 0.13**</td><td>9</td><td>0.89 ± 0.16*</td><td>19</td><td>0.74 ± 0.09</td></tr><tr><td>Heart rate (bpm)</td><td>27</td><td>84.48 ± 11.46***</td><td>9</td><td>68.22 ± 9.64*</td><td>25</td><td>79.48 ± 8.95</td></tr></table> *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001 between group 2 and group 3. *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001 between group 1 and group 2. n = number of patients.	TABLE 2: Comparison between the results from oral glucose tolerance test, lipid profile, blood pressure measurement, and ECG characteristics between the three groups.								Group 1 Obese		Group 2 Lean PCOS		Group 3 Obese PCOS			n		n		n		Fasting blood glucose (mmol/L)	125	4.37 ± 1.02	94	4.25 ± 0.75*	82	4.63 ± 0.94	Blood glucose on 60 min of OGTT (mmol/L)	110	7.62 ± 1.99*	75	6.72 ± 2.08**	78	7.87 ± 2.09	Blood glucose on 120 min of OGTT (mmol/L)	119	5.86 ± 1.62	74	5.70 ± 1.45	81	6.06 ± 1.54	Fasting IRI (mU/L)	86	18.24 ± 9.86***	72	8.16 ± 4.22***	69	20.35 ± 11.67	IRI on 60 min of OGTT (mU/L)	54	108.70 ± 78.26***	62	65.50 ± 49.05***	54	129.26 ± 79.32	IRI on 120 min of OGTT (mU/L)	57	66.69 ± 50.11*	61	39.40 ± 33.11***	53	90.22 ± 74.22	HOMA index	86	3.80 ± 2.41***	72	1.56 ± 0.97***	68	4.32 ± 2.69	Fasting glucose/insulin ratio	86	0.34 ± 0.22***	72	0.68 ± 0.39***	68	0.32 ± 0.22	Dislipidemia (%)	125	44.0%***	91	15.4%***	81	40.7%	Treatment for dislipidemia (%)	125	4.8%	91	1.1%	80	2.5%	Total cholesterol (mmol/L)	122	4.73 ± 0.94	89	4.60 ± 0.97	81	4.68 ± 0.81	HDL cholesterol (mmol/L)	95	1.27 ± 0.28***	52	1.52 ± 0.40**	66	1.28 ± 0.34	LDL cholesterol (mmol/L)	95	2.73 ± 0.88	52	2.78 ± 0.94	65	2.64 ± 0.73	VLDL cholesterol (mmol/L)	94	0.67 ± 0.43***	49	0.37 ± 0.18***	64	0.71 ± 0.43	Triglycerides (mmol/L)	125	1.76 ± 0.75***	89	0.91 ± 0.37***	80	1.56 ± 0.72	Arterial hypertension (%)	125	31.2%***	93	1.1%***	81	29.6%	Treatment for arterial hypertension (%)	125	12.8%***	93	1.1%***	81	18.5%	Systolic blood pressure (mmHg)	125	124.00 ± 12.44***	90	113.78 ± 12.09***	81	123.77 ± 14.41	Diastolic blood pressure (mmHg)	125	80.00 ± 9.20***	90	73.11 ± 8.16***	81	80.06 ± 10.29	cQT-interval (sec)	19	0.41 ± 0.02	9	0.41 ± 0.04	18	0.40 ± 0.03	RR-interval (sec)	22	0.73 ± 0.13**	9	0.89 ± 0.16*	19	0.74 ± 0.09	Heart rate (bpm)	27	84.48 ± 11.46***	9	68.22 ± 9.64*	25	79.48 ± 8.95	
TABLE 2: Comparison between the results from oral glucose tolerance test, lipid profile, blood pressure measurement, and ECG characteristics between the three groups.																																																																																																																																																																																						
	Group 1 Obese		Group 2 Lean PCOS		Group 3 Obese PCOS																																																																																																																																																																																	
	n		n		n																																																																																																																																																																																	
Fasting blood glucose (mmol/L)	125	4.37 ± 1.02	94	4.25 ± 0.75*	82	4.63 ± 0.94																																																																																																																																																																																
Blood glucose on 60 min of OGTT (mmol/L)	110	7.62 ± 1.99*	75	6.72 ± 2.08**	78	7.87 ± 2.09																																																																																																																																																																																
Blood glucose on 120 min of OGTT (mmol/L)	119	5.86 ± 1.62	74	5.70 ± 1.45	81	6.06 ± 1.54																																																																																																																																																																																
Fasting IRI (mU/L)	86	18.24 ± 9.86***	72	8.16 ± 4.22***	69	20.35 ± 11.67																																																																																																																																																																																
IRI on 60 min of OGTT (mU/L)	54	108.70 ± 78.26***	62	65.50 ± 49.05***	54	129.26 ± 79.32																																																																																																																																																																																
IRI on 120 min of OGTT (mU/L)	57	66.69 ± 50.11*	61	39.40 ± 33.11***	53	90.22 ± 74.22																																																																																																																																																																																
HOMA index	86	3.80 ± 2.41***	72	1.56 ± 0.97***	68	4.32 ± 2.69																																																																																																																																																																																
Fasting glucose/insulin ratio	86	0.34 ± 0.22***	72	0.68 ± 0.39***	68	0.32 ± 0.22																																																																																																																																																																																
Dislipidemia (%)	125	44.0%***	91	15.4%***	81	40.7%																																																																																																																																																																																
Treatment for dislipidemia (%)	125	4.8%	91	1.1%	80	2.5%																																																																																																																																																																																
Total cholesterol (mmol/L)	122	4.73 ± 0.94	89	4.60 ± 0.97	81	4.68 ± 0.81																																																																																																																																																																																
HDL cholesterol (mmol/L)	95	1.27 ± 0.28***	52	1.52 ± 0.40**	66	1.28 ± 0.34																																																																																																																																																																																
LDL cholesterol (mmol/L)	95	2.73 ± 0.88	52	2.78 ± 0.94	65	2.64 ± 0.73																																																																																																																																																																																
VLDL cholesterol (mmol/L)	94	0.67 ± 0.43***	49	0.37 ± 0.18***	64	0.71 ± 0.43																																																																																																																																																																																
Triglycerides (mmol/L)	125	1.76 ± 0.75***	89	0.91 ± 0.37***	80	1.56 ± 0.72																																																																																																																																																																																
Arterial hypertension (%)	125	31.2%***	93	1.1%***	81	29.6%																																																																																																																																																																																
Treatment for arterial hypertension (%)	125	12.8%***	93	1.1%***	81	18.5%																																																																																																																																																																																
Systolic blood pressure (mmHg)	125	124.00 ± 12.44***	90	113.78 ± 12.09***	81	123.77 ± 14.41																																																																																																																																																																																
Diastolic blood pressure (mmHg)	125	80.00 ± 9.20***	90	73.11 ± 8.16***	81	80.06 ± 10.29																																																																																																																																																																																
cQT-interval (sec)	19	0.41 ± 0.02	9	0.41 ± 0.04	18	0.40 ± 0.03																																																																																																																																																																																
RR-interval (sec)	22	0.73 ± 0.13**	9	0.89 ± 0.16*	19	0.74 ± 0.09																																																																																																																																																																																
Heart rate (bpm)	27	84.48 ± 11.46***	9	68.22 ± 9.64*	25	79.48 ± 8.95																																																																																																																																																																																
Huang 2010	Design Case-control N = 36	Aim of the study: The aim of this study was to evaluate the characteristics of ECGs in patients with PCOS. Inclusion criteria - Taiwanese women who visited the Reproductive Endocrinology Clinic, Wan-Fang Hospital for irregular menstruation from April 2004 to June 2009. - patients with PCOS met two of the three criteria (oligo-ovulation and/or anovulation, a polycystic ovary, and an androgen excess) Exclusion criteria hyperprolactinaemia, hypogonadotropic hypogonadism, premature ovarian failure, congenital	Determinants PCOS N = 24	Controls No PCOS N = 12	Primary outcomes: heart rate, PR interval, QRS duration, Sokolow-Lyon voltage (SV1 þ RV5/6), Cornell voltage (RaVL þ SV3), QT interval and QTc interval were measured in 12-lead ECGs. Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: The QRS duration was wider in patients with PCOS than those without PCOS (91+8 vs. 81+10 ms, p50.05). The heart rate, PR interval, Sokolow-Lyon voltage, product of the QRS duration times Cornell voltage combination, QT interval, QTc interval, QT dispersion and QTc dispersion were similar between the two groups. Table I. Clinical and hormonal characteristics of patients with PCOS and controls. <table><tr><th></th><th>PCOS (n = 24)</th><th>Control (n = 12)</th><th>p value</th></tr><tr><td>Age (years)</td><td>29 ± 7</td><td>33 ± 5</td><td>0.07</td></tr><tr><td>Body weight (kg)</td><td>74 ± 21</td><td>61 ± 16</td><td>0.06</td></tr><tr><td>Height (m)</td><td>1.61 ± 0.07</td><td>1.61 ± 0.04</td><td>0.92</td></tr><tr><td>Body mass index (kg/m²)</td><td>28.5 ± 7.4</td><td>23.6 ± 6.5</td><td>0.06</td></tr><tr><td>Waist circumference (cm)</td><td>84.0 ± 18.9</td><td>69.8 ± 11.9</td><td>0.02</td></tr><tr><td>Hip circumference (cm)</td><td>100.0 ± 15.0</td><td>90.8 ± 10.6</td><td>0.08</td></tr><tr><td>Fasting insulin (µU/ml)</td><td>12.6 ± 9.9</td><td>8.0 ± 7.2</td><td>0.16</td></tr><tr><td>Fasting glucose (mg/dl)</td><td>97.5 ± 10.0</td><td>94.3 ± 8.1</td><td>0.35</td></tr><tr><td>Testosterone (ng/ml)</td><td>0.95 ± 0.43</td><td>0.72 ± 0.36</td><td>0.13</td></tr></table> Data are expressed as the mean ± SD.		PCOS (n = 24)	Control (n = 12)	p value	Age (years)	29 ± 7	33 ± 5	0.07	Body weight (kg)	74 ± 21	61 ± 16	0.06	Height (m)	1.61 ± 0.07	1.61 ± 0.04	0.92	Body mass index (kg/m ²)	28.5 ± 7.4	23.6 ± 6.5	0.06	Waist circumference (cm)	84.0 ± 18.9	69.8 ± 11.9	0.02	Hip circumference (cm)	100.0 ± 15.0	90.8 ± 10.6	0.08	Fasting insulin (µU/ml)	12.6 ± 9.9	8.0 ± 7.2	0.16	Fasting glucose (mg/dl)	97.5 ± 10.0	94.3 ± 8.1	0.35	Testosterone (ng/ml)	0.95 ± 0.43	0.72 ± 0.36	0.13	Clearly defined groups: Definition PCOS not very clear. Selection bias: Possible, selection of controls not clear. Method of assessing the outcome appropriately: Yes Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: No Funding: This study was supported by the Center of Excellence for Clinical Trials and Research of Wan Fang Hospital (DOH99-TD-B-111-003) and grants (98TMU-WFH- 05-4) from Taipei Medical University-Wan Fang Hospital, (NSC96-2628-B-038-012-MY3, NSC96- 2314-B-010-006, NSC97-2314-B-038-030-MY3) from the National Science Council, Taiwan. Study limitations The data should be interpreted with cautions due to the potential limitations. We did not																																																																																																																																							
	PCOS (n = 24)	Control (n = 12)	p value																																																																																																																																																																																			
Age (years)	29 ± 7	33 ± 5	0.07																																																																																																																																																																																			
Body weight (kg)	74 ± 21	61 ± 16	0.06																																																																																																																																																																																			
Height (m)	1.61 ± 0.07	1.61 ± 0.04	0.92																																																																																																																																																																																			
Body mass index (kg/m ²)	28.5 ± 7.4	23.6 ± 6.5	0.06																																																																																																																																																																																			
Waist circumference (cm)	84.0 ± 18.9	69.8 ± 11.9	0.02																																																																																																																																																																																			
Hip circumference (cm)	100.0 ± 15.0	90.8 ± 10.6	0.08																																																																																																																																																																																			
Fasting insulin (µU/ml)	12.6 ± 9.9	8.0 ± 7.2	0.16																																																																																																																																																																																			
Fasting glucose (mg/dl)	97.5 ± 10.0	94.3 ± 8.1	0.35																																																																																																																																																																																			
Testosterone (ng/ml)	0.95 ± 0.43	0.72 ± 0.36	0.13																																																																																																																																																																																			

		adrenal hyperplasia, androgensecreting tumor, Cushing's syndrome, disorders of the uterus and chromo-somal anomalies. No sufficient clinical or biochemical records, menarche less than 3 years or at >40 years of age. Subjects without a sinus rhythm and those who did not have at least 10 evaluable leads					routinely perform echocardiography or chest X-ray with the measurement of cardiothoracic ratio in the study patients. It would be better if we can show the anatomical or structural differences between the patients with and without PCOS. In addition, the wider QRS duration in the patients with PCOS may be caused by a high sympathetic tone. Future study is warranted to evaluate the autonomic function such as heart rate variability in the patients with PCOS.
Hudecova 2011	Design Case-control N = 167	Aim of the study: To examine the prevalence of the metabolic syndrome (MetS) according to the scientific statement of the American Heart Association and the US National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III in middle-aged Swedish women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) in comparison with age-matched healthy controls. Inclusion criteria At the time of the follow-up investigation all women, independent of their current PCOS status	Determinants PCOS according to the R'dam criteria (modified) N = 84	Controls General population N = 83	Primary outcomes: W/H ratio, BMI, WC, D- SBP, Heart rate, LDL, HDL, TG, Total cholesterol, HOMA-IR fasting blood glucose levels. Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: At the follow-up, 31 women (36.9%) still fulfilled the diagnostic criteria for PCOS (persisting PCOS), whereas 30 women (35.7%) no longer did (resolved PCOS). In 23 women (27.4%) PCOS criteria could not be assessed because of postmenopausal status (n = 9, 10.7%), prior surgery (n=2, 2.4%), or ongoing use of hormonal contraception (n=12, 14.3%) The prevalence of MetS in women with PCOS (mean $\pm$ SD age, 43.0 $\pm$ 5.8 years) was 23.8% and in controls was 8.0%, and it did not differ according to PCOS phenotype at the index assessment (polycystic ovaries [PCO], oligomenorrhea, and hirsutism: 10 [22.7%]; PCO and oligomenorrhea: 8 [22.2%]) or according to the persistence of PCOS features at follow-up (persisting PCOS: 25.8%; resolved PCOS: 16.7%).	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Yes Selective loss to follow up: Yes, described earlier Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: This study was supported by grants from the Family Planning Foundation, Uppsala, Sweden and the Selander Foundation, Uppsala, Sweden. Limitations: - no patients without the ultrasound criteria were included in the study, and very few had PCO and hyperandrogenism only. - the variable endocrine status in participants

[illegible]

		with PCOS between 1966 and 1988 Exclusion criteria active thyroid disease, prolactin elevation, adrenal or ovarian tumours, or late-onset 21-hydroxylase deficiency (as shown by either a basal serum 17-hydroxyprogesterone >2.0 ng/ml or an elevated one-hour adrenocorticotrophic hormone stimulation test).				Table 2. Distribution of cardiovascular disease risk factors in patients with and without PCOS <table> <tr> <th>Variable</th><th>No. used</th><th>Overall (n=654)</th><th>No. used</th><th>No PCOS (n=443)</th><th>No. used</th><th>PCOS (n=309)</th><th>p value</th></tr> <tr> <td>TC, median (range), mg/dl</td><td>482</td><td>198 (0-369)</td><td>286</td><td>199 (0-369)</td><td>196</td><td>197 (92-330)</td><td>.82^a</td></tr> <tr> <td>HDL, median (range), mg/dl</td><td>464</td><td>58 (23-129)</td><td>283</td><td>59 (30-129)</td><td>181</td><td>57 (23-106)</td><td>.16^a</td></tr> <tr> <td>TG, median (range), mg/dl</td><td>478</td><td>109 (29-473)</td><td>285</td><td>110 (33-431)</td><td>193</td><td>107 (29-473)</td><td>.75^a</td></tr> <tr> <td>LDL, median (range), mg/dl</td><td>442</td><td>110 (26-225)</td><td>278</td><td>111 (38-211)</td><td>164</td><td>108 (26-225)</td><td>.74^a</td></tr> <tr> <td>Fasting blood glucose, median (range), mg/dl</td><td>455</td><td>94 (39-338)</td><td>276</td><td>94 (68-208)</td><td>179</td><td>94 (39-338)</td><td>.51^a</td></tr> <tr> <td>History of diabetes</td><td>652</td><td>11 (1.7)</td><td>343</td><td>9 (2.6)</td><td>309</td><td>2 (0.7)</td><td>.02^b</td></tr> <tr> <td>Framingham risk score, median (range)</td><td>464</td><td>4 (-9-19)</td><td>289</td><td>4 (-4-17)</td><td>181</td><td>4 (-9-19)</td><td>.76^c</td></tr> <tr> <td>BMI, mean (SD)</td><td>519</td><td>28.8 (7.6)</td><td>291</td><td>28.3 (7.47)</td><td>228</td><td>29.4 (7.77)</td><td>.01^c</td></tr> <tr> <td>BMI categories</td><td>519</td><td></td><td>291</td><td></td><td>228</td><td></td><td>.19^b</td></tr> <tr> <td>≤30 kg/m²</td><td></td><td>351 (68)</td><td></td><td>204 (70)</td><td></td><td>147 (64)</td><td></td></tr> <tr> <td>>30 kg/m²</td><td></td><td>168 (32)</td><td></td><td>87 (30)</td><td></td><td>81 (36)</td><td></td></tr> <tr> <td>Oestrogen/progesterone treatment</td><td>652</td><td>451 (69)</td><td>343</td><td>200 (58)</td><td>309</td><td>251 (81)</td><td><.001^b</td></tr> <tr> <td>Duration of oestrogen /progesterone treatment</td><td>440</td><td></td><td>197</td><td></td><td>243</td><td></td><td>.28^d</td></tr> <tr> <td>0-1 y</td><td></td><td>113 (26)</td><td></td><td>43 (22)</td><td></td><td>72 (30)</td><td></td></tr> <tr> <td>1-3 y</td><td></td><td>93 (21)</td><td></td><td>45 (23)</td><td></td><td>48 (20)</td><td></td></tr> <tr> <td>3-5 y</td><td></td><td>66 (15)</td><td></td><td>33 (17)</td><td></td><td>33 (14)</td><td></td></tr> <tr> <td>>5 y</td><td></td><td>166 (38)</td><td></td><td>76 (39)</td><td></td><td>90 (37)</td><td></td></tr> <tr> <td>Hypertension</td><td>652</td><td>133 (20)</td><td>343</td><td>73 (21)</td><td>309</td><td>80 (26)</td><td>.20^b</td></tr> <tr> <td>Antihypertensive treatment</td><td>652</td><td>130 (20)</td><td>343</td><td>72 (21)</td><td>309</td><td>73 (24)</td><td>.45^b</td></tr> <tr> <td>Smoking</td><td>547</td><td></td><td>312</td><td></td><td>235</td><td></td><td>.67^d</td></tr> <tr> <td>Never</td><td></td><td>314 (57)</td><td></td><td>182 (58)</td><td></td><td>132 (56)</td><td></td></tr> <tr> <td>Ex-smoker</td><td></td><td>153 (28)</td><td></td><td>88 (28)</td><td></td><td>65 (28)</td><td></td></tr> <tr> <td>Current smoker</td><td></td><td>80 (15)</td><td></td><td>42 (13)</td><td></td><td>38 (16)</td><td></td></tr> <tr> <td>Postmenopausal hormonal treatment</td><td>652</td><td></td><td>343</td><td></td><td>309</td><td></td><td>.01^d</td></tr> <tr> <td>None</td><td></td><td>502 (77)</td><td></td><td>249 (73)</td><td></td><td>253 (82)</td><td></td></tr> <tr> <td>Current user</td><td></td><td>71 (11)</td><td></td><td>47 (14)</td><td></td><td>24 (8)</td><td></td></tr> <tr> <td>Past user</td><td></td><td>79 (12)</td><td></td><td>47 (14)</td><td></td><td>32 (10)</td><td></td></tr> <tr> <td>Family history of heart disease</td><td>542</td><td>444 (82)</td><td>302</td><td>249 (82)</td><td>240</td><td>195 (81)</td><td>.74^b</td></tr> <tr> <td>Family history of hypertension</td><td>541</td><td>399 (74)</td><td>300</td><td>209 (70)</td><td>241</td><td>190 (79)</td><td>.02^b</td></tr> <tr> <td>Family history of diabetes</td><td>532</td><td>297 (56)</td><td>300</td><td>155 (52)</td><td>232</td><td>142 (61)</td><td>.03^b</td></tr> </table> The data are presented as numbers (percentages) unless otherwise stated. BMI = body mass index; HDL = high density lipoprotein; PCOS = polycystic ovary syndrome; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; Wilcoxon rank-sum test; Fisher's exact test; Two-sample t test; Pearson χ^2 p value. Table 3. Cardiovascular events, overall deaths, and deaths due to CVD <table> <tr> <th>Events</th><th>Total No. (%) (n=654)</th><th>PCOS No. (%) (n=309)</th><th>No PCOS No. (%) (n=343)</th><th>Hazard ratio (95% CI)</th><th>p value^a</th><th>Adjusted hazard ratio^b (95% CI)</th><th>p value^c</th></tr> <tr> <td>Myocardial infarction</td><td>31 (4.8)</td><td>15 (4.9)</td><td>16 (4.7)</td><td>0.82 (0.39-1.69)</td><td>.58</td><td>0.74 (0.32-1.72)</td><td>.48</td></tr> <tr> <td>Unstable angina</td><td>16 (2.5)</td><td>10 (3.2)</td><td>6 (1.8)</td><td>1.44 (0.51-4.07)</td><td>.49</td><td>1.32 (0.42-4.13)</td><td>.61</td></tr> <tr> <td>Stroke</td><td>13 (2.0)</td><td>6 (1.9)</td><td>7 (2.0)</td><td>0.75 (0.25-2.27)</td><td>.61</td><td>1.05 (0.28-3.92)</td><td>.94</td></tr> <tr> <td>CABG</td><td>12 (1.8)</td><td>7 (2.3)</td><td>5 (1.5)</td><td>0.99 (0.31-3.19)</td><td>.99</td><td>1.52 (0.42-5.48)</td><td>.52</td></tr> <tr> <td>At least 1 CV event</td><td>54 (8.3)</td><td>26 (8.4)</td><td>28 (8.2)</td><td>0.87 (0.51-1.50)</td><td>.62</td><td>0.82 (0.44-1.54)</td><td>.54</td></tr> <tr> <td>Overall deaths</td><td>19 (2.9)</td><td>11 (3.6)</td><td>8 (2.3)</td><td>1.16 (0.46-2.90)</td><td>.76</td><td>1.03 (0.29-3.71)</td><td>.96</td></tr> <tr> <td>Deaths due to CVD</td><td>6 (0.9)</td><td>4 (1.3)</td><td>2 (0.6)</td><td>1.57 (0.28-8.75)</td><td>.61</td><td>5.67 (0.51-63.7)</td><td>.16</td></tr> </table> BMI = body mass index; CABG = coronary artery bypass grafting; CI = confidence interval; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; PCOS = polycystic ovary syndrome; ^aP values came from the likelihood ratio test; ^bAdjusted for age at last follow-up, BMI, infertility treatment, postmenopausal hormone therapy, and family history of hypertension.	Variable	No. used	Overall (n=654)	No. used	No PCOS (n=443)	No. used	PCOS (n=309)	p value	TC, median (range), mg/dl	482	198 (0-369)	286	199 (0-369)	196	197 (92-330)	.82 ^a	HDL, median (range), mg/dl	464	58 (23-129)	283	59 (30-129)	181	57 (23-106)	.16 ^a	TG, median (range), mg/dl	478	109 (29-473)	285	110 (33-431)	193	107 (29-473)	.75 ^a	LDL, median (range), mg/dl	442	110 (26-225)	278	111 (38-211)	164	108 (26-225)	.74 ^a	Fasting blood glucose, median (range), mg/dl	455	94 (39-338)	276	94 (68-208)	179	94 (39-338)	.51 ^a	History of diabetes	652	11 (1.7)	343	9 (2.6)	309	2 (0.7)	.02 ^b	Framingham risk score, median (range)	464	4 (-9-19)	289	4 (-4-17)	181	4 (-9-19)	.76 ^c	BMI, mean (SD)	519	28.8 (7.6)	291	28.3 (7.47)	228	29.4 (7.77)	.01 ^c	BMI categories	519		291		228		.19 ^b	≤30 kg/m ²		351 (68)		204 (70)		147 (64)		>30 kg/m ²		168 (32)		87 (30)		81 (36)		Oestrogen/progesterone treatment	652	451 (69)	343	200 (58)	309	251 (81)	<.001 ^b	Duration of oestrogen /progesterone treatment	440		197		243		.28 ^d	0-1 y		113 (26)		43 (22)		72 (30)		1-3 y		93 (21)		45 (23)		48 (20)		3-5 y		66 (15)		33 (17)		33 (14)		>5 y		166 (38)		76 (39)		90 (37)		Hypertension	652	133 (20)	343	73 (21)	309	80 (26)	.20 ^b	Antihypertensive treatment	652	130 (20)	343	72 (21)	309	73 (24)	.45 ^b	Smoking	547		312		235		.67 ^d	Never		314 (57)		182 (58)		132 (56)		Ex-smoker		153 (28)		88 (28)		65 (28)		Current smoker		80 (15)		42 (13)		38 (16)		Postmenopausal hormonal treatment	652		343		309		.01 ^d	None		502 (77)		249 (73)		253 (82)		Current user		71 (11)		47 (14)		24 (8)		Past user		79 (12)		47 (14)		32 (10)		Family history of heart disease	542	444 (82)	302	249 (82)	240	195 (81)	.74 ^b	Family history of hypertension	541	399 (74)	300	209 (70)	241	190 (79)	.02 ^b	Family history of diabetes	532	297 (56)	300	155 (52)	232	142 (61)	.03 ^b	Events	Total No. (%) (n=654)	PCOS No. (%) (n=309)	No PCOS No. (%) (n=343)	Hazard ratio (95% CI)	p value ^a	Adjusted hazard ratio ^b (95% CI)	p value ^c	Myocardial infarction	31 (4.8)	15 (4.9)	16 (4.7)	0.82 (0.39-1.69)	.58	0.74 (0.32-1.72)	.48	Unstable angina	16 (2.5)	10 (3.2)	6 (1.8)	1.44 (0.51-4.07)	.49	1.32 (0.42-4.13)	.61	Stroke	13 (2.0)	6 (1.9)	7 (2.0)	0.75 (0.25-2.27)	.61	1.05 (0.28-3.92)	.94	CABG	12 (1.8)	7 (2.3)	5 (1.5)	0.99 (0.31-3.19)	.99	1.52 (0.42-5.48)	.52	At least 1 CV event	54 (8.3)	26 (8.4)	28 (8.2)	0.87 (0.51-1.50)	.62	0.82 (0.44-1.54)	.54	Overall deaths	19 (2.9)	11 (3.6)	8 (2.3)	1.16 (0.46-2.90)	.76	1.03 (0.29-3.71)	.96	Deaths due to CVD	6 (0.9)	4 (1.3)	2 (0.6)	1.57 (0.28-8.75)	.61	5.67 (0.51-63.7)	.16	sclerocystic ovaries. Ten control subjects for each case were first identified using an established computerised matching algorithm,¹⁵ where age and calendar year during their clinic visit plus three years were matching factors. Medical records were abstracted for events through 2005. A follow-up survey was done to update their CV health status through 2007. We incorporated gender and most recent complete data on age, total cholesterol, HDL cholesterol, smoking status, systolic blood pressure, and use of antihypertensive medications into a risk score calculator.¹⁸ In the absence of records on systolic blood pressure readings on all patients, we used physician diagnosis of hypertension or use of antihypertensive medications as evidence of hypertension. Selective loss to follow up: One patient was lost to follow-up. Identification confounders and correction in analysis: Assessed confounders included age; BMI; smoking status; presence of T2DM, hypertension or hyperlipidaemia; and family history of CVD, hypertension or T2DM. Funding: This study was funded by Solvay Pharmaceuticals through Women's Health Fellowship (S.I.) funds and was made possible by the Rochester Epidemiology Project (grant AR30582 from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases).
Variable	No. used	Overall (n=654)	No. used	No PCOS (n=443)	No. used	PCOS (n=309)	p value																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
TC, median (range), mg/dl	482	198 (0-369)	286	199 (0-369)	196	197 (92-330)	.82 ^a																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
HDL, median (range), mg/dl	464	58 (23-129)	283	59 (30-129)	181	57 (23-106)	.16 ^a																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
TG, median (range), mg/dl	478	109 (29-473)	285	110 (33-431)	193	107 (29-473)	.75 ^a																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
LDL, median (range), mg/dl	442	110 (26-225)	278	111 (38-211)	164	108 (26-225)	.74 ^a																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Fasting blood glucose, median (range), mg/dl	455	94 (39-338)	276	94 (68-208)	179	94 (39-338)	.51 ^a																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
History of diabetes	652	11 (1.7)	343	9 (2.6)	309	2 (0.7)	.02 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Framingham risk score, median (range)	464	4 (-9-19)	289	4 (-4-17)	181	4 (-9-19)	.76 ^c																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
BMI, mean (SD)	519	28.8 (7.6)	291	28.3 (7.47)	228	29.4 (7.77)	.01 ^c																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
BMI categories	519		291		228		.19 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
≤30 kg/m ²		351 (68)		204 (70)		147 (64)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
>30 kg/m ²		168 (32)		87 (30)		81 (36)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Oestrogen/progesterone treatment	652	451 (69)	343	200 (58)	309	251 (81)	<.001 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Duration of oestrogen /progesterone treatment	440		197		243		.28 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
0-1 y		113 (26)		43 (22)		72 (30)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
1-3 y		93 (21)		45 (23)		48 (20)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
3-5 y		66 (15)		33 (17)		33 (14)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
>5 y		166 (38)		76 (39)		90 (37)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Hypertension	652	133 (20)	343	73 (21)	309	80 (26)	.20 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Antihypertensive treatment	652	130 (20)	343	72 (21)	309	73 (24)	.45 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Smoking	547		312		235		.67 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Never		314 (57)		182 (58)		132 (56)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Ex-smoker		153 (28)		88 (28)		65 (28)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Current smoker		80 (15)		42 (13)		38 (16)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Postmenopausal hormonal treatment	652		343		309		.01 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
None		502 (77)		249 (73)		253 (82)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Current user		71 (11)		47 (14)		24 (8)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Past user		79 (12)		47 (14)		32 (10)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Family history of heart disease	542	444 (82)	302	249 (82)	240	195 (81)	.74 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Family history of hypertension	541	399 (74)	300	209 (70)	241	190 (79)	.02 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Family history of diabetes	532	297 (56)	300	155 (52)	232	142 (61)	.03 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Events	Total No. (%) (n=654)	PCOS No. (%) (n=309)	No PCOS No. (%) (n=343)	Hazard ratio (95% CI)	p value ^a	Adjusted hazard ratio ^b (95% CI)	p value ^c																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Myocardial infarction	31 (4.8)	15 (4.9)	16 (4.7)	0.82 (0.39-1.69)	.58	0.74 (0.32-1.72)	.48																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Unstable angina	16 (2.5)	10 (3.2)	6 (1.8)	1.44 (0.51-4.07)	.49	1.32 (0.42-4.13)	.61																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Stroke	13 (2.0)	6 (1.9)	7 (2.0)	0.75 (0.25-2.27)	.61	1.05 (0.28-3.92)	.94																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
CABG	12 (1.8)	7 (2.3)	5 (1.5)	0.99 (0.31-3.19)	.99	1.52 (0.42-5.48)	.52																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
At least 1 CV event	54 (8.3)	26 (8.4)	28 (8.2)	0.87 (0.51-1.50)	.62	0.82 (0.44-1.54)	.54																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Overall deaths	19 (2.9)	11 (3.6)	8 (2.3)	1.16 (0.46-2.90)	.76	1.03 (0.29-3.71)	.96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Deaths due to CVD	6 (0.9)	4 (1.3)	2 (0.6)	1.57 (0.28-8.75)	.61	5.67 (0.51-63.7)	.16																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Karabulut 2012	Design Case-control N = 89	Aim of the study: to compare body fat distribution in PCOS with healthy controls and to investigate the factors associated with carotid artery	Determinants PCOS according R'dam criteria	Controls age matched N = 43	Primary outcomes: Anthropometric al measurements, hormonal levels, lipid and	Primary outcomes: Visceral and subcutaneous fat thickness and the mean carotid artery IMT were significantly higher in PCOS subjects ($p < 0.01$). In correlation analysis, age, body mass index (BMI) and waist hip ratio (WHR) showed correlation with carotid artery IMT ($r = 0.55, p < 0.001$; $r = 0.41, p < 0.008$ and $r = 0.34, p = 0.03$, respectively), whereas visceral fat thickness presented a	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, case-control study Method of assessing the outcome																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								

		intima media thickness (IMT) and insulin resistance. Inclusion criteria - September 2009 and September 2010. - Study population was most probably drawn from the patients who attended the outpatient clinic of gynecology of Denizli State Hospital - Control group: non-smoker patients with regular menses, without signs of hirsutismus, normal hormonal status and sonographic examination, who were matched for age and BMI. Exclusion criteria - type-2 diabetes, hyperprolactinemia, hypogonadotrophic hypogonadism, thyroid disease, congenital adrenal hyperplasia, androgen secreting tumors and Cushing's syndrome, - smoking	N = 46		glucose profile were evaluated. Body fat thickness in four regions and carotid IMT were measured Secondary outcomes: Follow up:	correlation with HOMA-IR index as a sign of insulin resistance. Table 1. Comparison of selected patient characteristics in subjects with and without PCOS. <table><tr><th>Variable</th><th>PCOS (n=46)</th><th>Control (n=43)</th><th>p</th></tr><tr><td>Age (years)</td><td>25.9 ± 5.5</td><td>25.2 ± 5.0</td><td>NS</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)</td><td>27.5 ± 3.9</td><td>26.6 ± 3.8</td><td>NS</td></tr><tr><td>Waist/hip ratio</td><td>0,82 ± 6.45</td><td>0,79 ± 7.41</td><td>NS</td></tr><tr><td>Ferriman–Gallwey score</td><td>11,8 ± 3.6</td><td>3.4 ± 2.3</td><td><0.01^a</td></tr><tr><td>FSH (mIU/ml)</td><td>5.99 ± 2.04</td><td>5.44 ± 1.14</td><td>NS</td></tr><tr><td>LH (mIU/ml)</td><td>8,49 ± 4.90</td><td>4.80 ± 1.98</td><td><0.01^a</td></tr><tr><td>E2 (pg/ml)</td><td>58.46 ± 26.44</td><td>47.41 ± 28.45</td><td>NS</td></tr><tr><td>Testosterone (ng/ml)</td><td>0.78 ± 0.29</td><td>0.64 ± 0.17</td><td><0.01^a</td></tr><tr><td>DHEA-S (µg/dl)</td><td>213.54 ± 92.29</td><td>192.53 ± 97.71</td><td>NS</td></tr></table> Variables are expressed as means ± SD. ^aStudent's <i>t</i>-test. DHEA-S=dehydroepiandrostenedione sulphate; BMI=body mass index; NS=nonsignificant. Table 2. Fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR index and lipid profiles in women with and without PCOS. <table><tr><th>Variable</th><th>PCOS (n=46) (Mean ± SD)</th><th>Control (n=43) (Mean ± SD)</th><th>p</th></tr><tr><td>Fasting glucose (mg/dl)</td><td>94.0 ± 8.3</td><td>91 ± 8.02</td><td>NS</td></tr><tr><td>Fasting insulin (µ IU/ml)</td><td>11.96 ± 4.91</td><td>8.57 ± 3.52</td><td>0.003</td></tr><tr><td>HOMA-IR</td><td>2.8 ± 1.37</td><td>1.5 ± 0.44</td><td>0.0001</td></tr><tr><td>Total cholesterol</td><td>178.4 ± 26.88</td><td>156.75 ± 24.29</td><td>0.01</td></tr><tr><td>Triglyceride</td><td>125.19 ± 59.63</td><td>68.32 ± 30.7</td><td><0.01</td></tr><tr><td>LDL</td><td>104.52 ± 21.97</td><td>86.04 ± 21.84</td><td>0.02</td></tr><tr><td>HDL</td><td>48.88 ± 10.87</td><td>55.72 ± 21.84</td><td>0.015</td></tr><tr><td>Total cholesterol/HDL ratio</td><td>3.61 ± 0.93</td><td>2.87 ± 0.83</td><td><0.01</td></tr><tr><td>Homosistein (umol/L)</td><td>9.04 ± 4.19</td><td>8.91 ± 3.39</td><td>NS</td></tr></table> Table 3. Distribution of body fat and carotid artery IMT in patients with and without PCOS. <table><tr><th>Variable</th><th>PCOS (n=46) (Mean ± SD)</th><th>Control (n=43) (Mean ± SD)</th><th>p</th></tr><tr><td>Subcutaneous fat thickness (mm)</td><td>25.86 ± 9.03</td><td>18.83 ± 8.45</td><td>0.01</td></tr><tr><td>Preperitoneal fat thickness (mm)</td><td>18.37 ± 7.34</td><td>13.91 ± 5.37</td><td>N S</td></tr><tr><td>Visceral fat thickness (mm)</td><td>57.67 ± 26.2</td><td>38.24 ± 14.7</td><td><0.01</td></tr><tr><td>Midtigh fat thickness (mm)</td><td>29.06 ± 7.03</td><td>25.73 ± 8.29</td><td>NS</td></tr><tr><td>Carotid intima media thickness (mm)</td><td>0.53 ± 0.10</td><td>0.45 ± 0.19</td><td><0.01</td></tr></table>	Variable	PCOS (n=46)	Control (n=43)	p	Age (years)	25.9 ± 5.5	25.2 ± 5.0	NS	BMI (kg/m²)	27.5 ± 3.9	26.6 ± 3.8	NS	Waist/hip ratio	0,82 ± 6.45	0,79 ± 7.41	NS	Ferriman–Gallwey score	11,8 ± 3.6	3.4 ± 2.3	<0.01 ^a	FSH (mIU/ml)	5.99 ± 2.04	5.44 ± 1.14	NS	LH (mIU/ml)	8,49 ± 4.90	4.80 ± 1.98	<0.01 ^a	E2 (pg/ml)	58.46 ± 26.44	47.41 ± 28.45	NS	Testosterone (ng/ml)	0.78 ± 0.29	0.64 ± 0.17	<0.01 ^a	DHEA-S (µg/dl)	213.54 ± 92.29	192.53 ± 97.71	NS	Variable	PCOS (n=46) (Mean ± SD)	Control (n=43) (Mean ± SD)	p	Fasting glucose (mg/dl)	94.0 ± 8.3	91 ± 8.02	NS	Fasting insulin (µ IU/ml)	11.96 ± 4.91	8.57 ± 3.52	0.003	HOMA-IR	2.8 ± 1.37	1.5 ± 0.44	0.0001	Total cholesterol	178.4 ± 26.88	156.75 ± 24.29	0.01	Triglyceride	125.19 ± 59.63	68.32 ± 30.7	<0.01	LDL	104.52 ± 21.97	86.04 ± 21.84	0.02	HDL	48.88 ± 10.87	55.72 ± 21.84	0.015	Total cholesterol/HDL ratio	3.61 ± 0.93	2.87 ± 0.83	<0.01	Homosistein (umol/L)	9.04 ± 4.19	8.91 ± 3.39	NS	Variable	PCOS (n=46) (Mean ± SD)	Control (n=43) (Mean ± SD)	p	Subcutaneous fat thickness (mm)	25.86 ± 9.03	18.83 ± 8.45	0.01	Preperitoneal fat thickness (mm)	18.37 ± 7.34	13.91 ± 5.37	N S	Visceral fat thickness (mm)	57.67 ± 26.2	38.24 ± 14.7	<0.01	Midtigh fat thickness (mm)	29.06 ± 7.03	25.73 ± 8.29	NS	Carotid intima media thickness (mm)	0.53 ± 0.10	0.45 ± 0.19	<0.01	appropriately: Yes Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: Not applicable Funding: Not reported.
Variable	PCOS (n=46)	Control (n=43)	p																																																																																																												
Age (years)	25.9 ± 5.5	25.2 ± 5.0	NS																																																																																																												
BMI (kg/m²)	27.5 ± 3.9	26.6 ± 3.8	NS																																																																																																												
Waist/hip ratio	0,82 ± 6.45	0,79 ± 7.41	NS																																																																																																												
Ferriman–Gallwey score	11,8 ± 3.6	3.4 ± 2.3	<0.01 ^a																																																																																																												
FSH (mIU/ml)	5.99 ± 2.04	5.44 ± 1.14	NS																																																																																																												
LH (mIU/ml)	8,49 ± 4.90	4.80 ± 1.98	<0.01 ^a																																																																																																												
E2 (pg/ml)	58.46 ± 26.44	47.41 ± 28.45	NS																																																																																																												
Testosterone (ng/ml)	0.78 ± 0.29	0.64 ± 0.17	<0.01 ^a																																																																																																												
DHEA-S (µg/dl)	213.54 ± 92.29	192.53 ± 97.71	NS																																																																																																												
Variable	PCOS (n=46) (Mean ± SD)	Control (n=43) (Mean ± SD)	p																																																																																																												
Fasting glucose (mg/dl)	94.0 ± 8.3	91 ± 8.02	NS																																																																																																												
Fasting insulin (µ IU/ml)	11.96 ± 4.91	8.57 ± 3.52	0.003																																																																																																												
HOMA-IR	2.8 ± 1.37	1.5 ± 0.44	0.0001																																																																																																												
Total cholesterol	178.4 ± 26.88	156.75 ± 24.29	0.01																																																																																																												
Triglyceride	125.19 ± 59.63	68.32 ± 30.7	<0.01																																																																																																												
LDL	104.52 ± 21.97	86.04 ± 21.84	0.02																																																																																																												
HDL	48.88 ± 10.87	55.72 ± 21.84	0.015																																																																																																												
Total cholesterol/HDL ratio	3.61 ± 0.93	2.87 ± 0.83	<0.01																																																																																																												
Homosistein (umol/L)	9.04 ± 4.19	8.91 ± 3.39	NS																																																																																																												
Variable	PCOS (n=46) (Mean ± SD)	Control (n=43) (Mean ± SD)	p																																																																																																												
Subcutaneous fat thickness (mm)	25.86 ± 9.03	18.83 ± 8.45	0.01																																																																																																												
Preperitoneal fat thickness (mm)	18.37 ± 7.34	13.91 ± 5.37	N S																																																																																																												
Visceral fat thickness (mm)	57.67 ± 26.2	38.24 ± 14.7	<0.01																																																																																																												
Midtigh fat thickness (mm)	29.06 ± 7.03	25.73 ± 8.29	NS																																																																																																												
Carotid intima media thickness (mm)	0.53 ± 0.10	0.45 ± 0.19	<0.01																																																																																																												
Liang, 2012	Design Case-control N = 290	Aim of the study: To evaluate the contribution to glucose intolerance and metabolic syndromeof obesity combinedwith the	Determinants PCOS according R'dam criteria N = 220	Controls Women who did not present with any of three PCOS criteria	Primary outcomes: obesity, hyperandrogenis m, oligo-anovulation and polycystic ovary morphology on	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes, however it's not clear where control women were recruited. Selection bias: Possible, see clearly defined groups. Method of assessing the outcome																																																																																																								

	diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome (PCOS). Inclusion criteria - Period 31 August 2010 – 31 august 2011 - Taipei University - Exclusion criteria (i) women who had been diagnosed with hyperprolactinemia, hypogonadotropic hypogonadism, premature ovarian failure, congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumor,Cushing’s syndrome, disorders of the uterus and chromosomal anomalies; (ii) women who were less than three years past menarche or who were older than 45 years; (iii) women who received hormones ormedication for majormedical diseases (diabetes or cardiovascular disease); and (iv) women who had had ovarian cysts or ovarian tumors identified by ultra-sonographic examination.	N = 70	impaired glucose tolerance and metabolic disturbances Secondary outcomes: Follow up:	Table 1. A comparison of biochemical characteristics of women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and normal control women. <table><tr><th></th><th>PCOS</th><th>Control</th><th>p-Value</th></tr><tr><td>Number of women</td><td>220</td><td>70</td><td></td></tr><tr><td>Age (years)</td><td>26.9 ± 5.8</td><td>28.3 ± 4.4</td><td>0.061*</td></tr><tr><td>Number of menstrual cycles per year</td><td>6.6 ± 3.7</td><td>12.0 ± 0.6</td><td><0.001***</td></tr><tr><td>Androgen excess</td><td>77%</td><td>0%</td><td><0.001***</td></tr><tr><td>Chronic anovulation</td><td>84%</td><td>0%</td><td><0.001***</td></tr><tr><td>Polycystic ovary morphology</td><td>81%</td><td>0%</td><td><0.001***</td></tr><tr><td>SHBG (ng/dL)</td><td>37.8 ± 24.3</td><td>55.7 ± 33.2</td><td><0.001**</td></tr><tr><td>Total testosterone (nmol/L)</td><td>2.9 ± 1.2</td><td>1.5 ± 0.6</td><td><0.001***</td></tr><tr><td>Free androgen index</td><td>11.8 ± 10.1</td><td>3.8 ± 2.8</td><td><0.001***</td></tr><tr><td colspan="4">Anthropometric measurements</td></tr><tr><td>Weight (kg)</td><td>67.1 ± 17.0</td><td>60.4 ± 14.4</td><td>0.003**</td></tr><tr><td>Height (cm)</td><td>160.8 ± 5.4</td><td>161.0 ± 4.5</td><td>0.789</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)</td><td>25.9 ± 6.1</td><td>23.4 ± 5.2</td><td>0.001**</td></tr><tr><td>Waist (cm)</td><td>85.2 ± 15.2</td><td>80.1 ± 12.4</td><td>0.012*</td></tr><tr><td>Hips (cm)</td><td>100.9 ± 11.3</td><td>96.9 ± 12.1</td><td>0.011</td></tr><tr><td>Waist-to-hip ratio</td><td>0.84 ± 0.08</td><td>0.83 ± 0.12</td><td>0.451</td></tr><tr><td colspan="4">Insulin sensitivity and glucose tolerance</td></tr><tr><td>Fasting insulin (μIU/ml)</td><td>13.5 ± 14.5</td><td>8.3 ± 5.7</td><td>0.003*</td></tr><tr><td>Fasting glucose (mmol/L)</td><td>5.1 ± 0.8</td><td>5.0 ± 1.0</td><td>0.308</td></tr><tr><td>Two hour glucose (mmol/L)</td><td>6.4 ± 2.5</td><td>5.4 ± 1.1</td><td><0.001***</td></tr><tr><td>HOMA-IR</td><td>3.2 ± 3.7</td><td>1.9 ± 1.3</td><td>0.002*</td></tr><tr><td>Impaired glucose tolerance</td><td>26%</td><td>7%</td><td><0.001***</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus</td><td>5%</td><td>1%</td><td>0.193</td></tr><tr><td colspan="4">Lipid profiles</td></tr><tr><td>Cholesterol (mmol/L)</td><td>4.9 ± 0.9</td><td>4.5 ± 0.8</td><td>0.006**</td></tr><tr><td>Triglycerides (mmol/L)</td><td>1.1 ± 0.9</td><td>0.8 ± 0.5</td><td>0.004**</td></tr><tr><td>HDL (mmol/L)</td><td>1.3 ± 0.4</td><td>1.4 ± 0.5</td><td>0.175</td></tr><tr><td>LDL (mmol/L)</td><td>3.0 ± 0.8</td><td>2.6 ± 0.6</td><td>0.002**</td></tr><tr><td colspan="4">Metabolism</td></tr><tr><td>Metabolic syndrome</td><td>30%</td><td>14%</td><td>0.008**</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>31%</td><td>29%</td><td>0.660</td></tr><tr><td>HDL <1.3 mmol/L</td><td>53%</td><td>47%</td><td>0.380</td></tr><tr><td>Triglycerides >1.7 mmol/L</td><td>13%</td><td>4%</td><td>0.047*</td></tr><tr><td>Waist >80 cm</td><td>57%</td><td>44%</td><td>0.067</td></tr></table> Data are presented as means ± SD or percentages; *p < 0.05, **p < 0.01 and ***p < 0.001. Abbreviations: BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance index; LDL, low-density lipoprotein; PCOS, polycystic ovary syndrome; and SHBG, sex hormone-binding globulin. Logistic regression analyses demonstrated that obesity was the only parameter which had a significant association with impaired glucose tolerance (OR=8.0, 95% CI 3.9–16.6) andmetabolic syndrome (OR = 54.0, 95% CI 18.3–159.8).		PCOS	Control	p-Value	Number of women	220	70		Age (years)	26.9 ± 5.8	28.3 ± 4.4	0.061*	Number of menstrual cycles per year	6.6 ± 3.7	12.0 ± 0.6	<0.001***	Androgen excess	77%	0%	<0.001***	Chronic anovulation	84%	0%	<0.001***	Polycystic ovary morphology	81%	0%	<0.001***	SHBG (ng/dL)	37.8 ± 24.3	55.7 ± 33.2	<0.001**	Total testosterone (nmol/L)	2.9 ± 1.2	1.5 ± 0.6	<0.001***	Free androgen index	11.8 ± 10.1	3.8 ± 2.8	<0.001***	Anthropometric measurements				Weight (kg)	67.1 ± 17.0	60.4 ± 14.4	0.003**	Height (cm)	160.8 ± 5.4	161.0 ± 4.5	0.789	BMI (kg/m²)	25.9 ± 6.1	23.4 ± 5.2	0.001**	Waist (cm)	85.2 ± 15.2	80.1 ± 12.4	0.012*	Hips (cm)	100.9 ± 11.3	96.9 ± 12.1	0.011	Waist-to-hip ratio	0.84 ± 0.08	0.83 ± 0.12	0.451	Insulin sensitivity and glucose tolerance				Fasting insulin (μIU/ml)	13.5 ± 14.5	8.3 ± 5.7	0.003*	Fasting glucose (mmol/L)	5.1 ± 0.8	5.0 ± 1.0	0.308	Two hour glucose (mmol/L)	6.4 ± 2.5	5.4 ± 1.1	<0.001***	HOMA-IR	3.2 ± 3.7	1.9 ± 1.3	0.002*	Impaired glucose tolerance	26%	7%	<0.001***	Diabetes mellitus	5%	1%	0.193	Lipid profiles				Cholesterol (mmol/L)	4.9 ± 0.9	4.5 ± 0.8	0.006**	Triglycerides (mmol/L)	1.1 ± 0.9	0.8 ± 0.5	0.004**	HDL (mmol/L)	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.5	0.175	LDL (mmol/L)	3.0 ± 0.8	2.6 ± 0.6	0.002**	Metabolism				Metabolic syndrome	30%	14%	0.008**	Hypertension	31%	29%	0.660	HDL <1.3 mmol/L	53%	47%	0.380	Triglycerides >1.7 mmol/L	13%	4%	0.047*	Waist >80 cm	57%	44%	0.067	appropriately: Yes, The insulin sensitivity index was evaluated by the HOMAIR using the following formula: HOMAI-IR = [fasting insulin (in μIU/mL) × fasting glucose (in mg/dL)]/405. World Health Organization 2006 diagnostic criteria for diabetes were employed (fasting plasma glucose ≥7.0 mmol/L or two hour plasma glucose ≥11.1 mmol/L). Impaired glucose tolerance was defined as two hour glucose levels of 7.8–11.1 mmol/L in the 75 g oral glucose tolerance test. Inwomen with impaired glucose tolerance, the fasting plasma glucose level should be <7 mmol/L. Metabolic syndrome was defined (2005 National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) as the presence of at least three of the following criteria: abdominal obesity (waist circumference >80 cm in women);serumtriglycerides≥1.7 mmol/L; serumHDL<1.3 mmol/L; systolic blood pressure ≥130 mmHg and/or diastolicblood pressure ≥85 mmHg; and fasting plasma glucose ≥7.0 mmol/L. Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: Logistic regression analysis Funding: This work was supported by the National Science Council Grant NSC 98-2629-B-038-001-MY3 and Taipei Medical University,Wan FangHospital Grant 98TMU-WFH-05-03.
	PCOS	Control	p-Value																																																																																																																																														
Number of women	220	70																																																																																																																																															
Age (years)	26.9 ± 5.8	28.3 ± 4.4	0.061*																																																																																																																																														
Number of menstrual cycles per year	6.6 ± 3.7	12.0 ± 0.6	<0.001***																																																																																																																																														
Androgen excess	77%	0%	<0.001***																																																																																																																																														
Chronic anovulation	84%	0%	<0.001***																																																																																																																																														
Polycystic ovary morphology	81%	0%	<0.001***																																																																																																																																														
SHBG (ng/dL)	37.8 ± 24.3	55.7 ± 33.2	<0.001**																																																																																																																																														
Total testosterone (nmol/L)	2.9 ± 1.2	1.5 ± 0.6	<0.001***																																																																																																																																														
Free androgen index	11.8 ± 10.1	3.8 ± 2.8	<0.001***																																																																																																																																														
Anthropometric measurements																																																																																																																																																	
Weight (kg)	67.1 ± 17.0	60.4 ± 14.4	0.003**																																																																																																																																														
Height (cm)	160.8 ± 5.4	161.0 ± 4.5	0.789																																																																																																																																														
BMI (kg/m²)	25.9 ± 6.1	23.4 ± 5.2	0.001**																																																																																																																																														
Waist (cm)	85.2 ± 15.2	80.1 ± 12.4	0.012*																																																																																																																																														
Hips (cm)	100.9 ± 11.3	96.9 ± 12.1	0.011																																																																																																																																														
Waist-to-hip ratio	0.84 ± 0.08	0.83 ± 0.12	0.451																																																																																																																																														
Insulin sensitivity and glucose tolerance																																																																																																																																																	
Fasting insulin (μIU/ml)	13.5 ± 14.5	8.3 ± 5.7	0.003*																																																																																																																																														
Fasting glucose (mmol/L)	5.1 ± 0.8	5.0 ± 1.0	0.308																																																																																																																																														
Two hour glucose (mmol/L)	6.4 ± 2.5	5.4 ± 1.1	<0.001***																																																																																																																																														
HOMA-IR	3.2 ± 3.7	1.9 ± 1.3	0.002*																																																																																																																																														
Impaired glucose tolerance	26%	7%	<0.001***																																																																																																																																														
Diabetes mellitus	5%	1%	0.193																																																																																																																																														
Lipid profiles																																																																																																																																																	
Cholesterol (mmol/L)	4.9 ± 0.9	4.5 ± 0.8	0.006**																																																																																																																																														
Triglycerides (mmol/L)	1.1 ± 0.9	0.8 ± 0.5	0.004**																																																																																																																																														
HDL (mmol/L)	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.5	0.175																																																																																																																																														
LDL (mmol/L)	3.0 ± 0.8	2.6 ± 0.6	0.002**																																																																																																																																														
Metabolism																																																																																																																																																	
Metabolic syndrome	30%	14%	0.008**																																																																																																																																														
Hypertension	31%	29%	0.660																																																																																																																																														
HDL <1.3 mmol/L	53%	47%	0.380																																																																																																																																														
Triglycerides >1.7 mmol/L	13%	4%	0.047*																																																																																																																																														
Waist >80 cm	57%	44%	0.067																																																																																																																																														

Meyer 2012	Design systematic review and meta-analysis N = From the 36 eligible full-text studies, 8 studies were included in the systematic review and 19 studies were included in the metaanalysis	Aim of the study: This systematic review and meta-analysis was conducted to determine whether carotid intima-media thickness (CIMT), a marker of subclinical atherosclerosis, is higher in women with PCOS compared with women without PCOS. Inclusion criteria Primary articles investigating CIMT among women with PCOS and without PCOS (controls) were included if they: (i) were a peer-reviewed primary article, (ii) had a study population of women with PCOS [diagnostic criteria for PCOS specified by the National Institutes of Health (NIH)] (Zawadzki and Dunaif, 1992), the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/A SRM, 2004) and/or the Androgen Excess Society (AES) criteria (Azziz et al., 2006), and were compared with	Determinants PCOS N = 1123	Controls Controls N = 923	Primary outcomes: the mean difference in CIMT between women with PCOS and women without PCOS Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: <table><tr><th colspan="10">Table II Summary of 19 studies of CIMT in women with PCOS and controls for the meta-analysis.</th></tr><tr><th>Study</th><th>Control population</th><th>Controlled for age and/or BMI</th><th>n</th><th>Age ± SD</th><th>BMI ± SD</th><th>Mean CIMT (mm) ± SD</th><th>P-value</th><th>Segment(s) used to measure CIMT</th><th>CIMT protocol</th></tr><tr><td>Talbot et al. (2002)</td><td>Community</td><td>Age and BMI</td><td>133 cases^a 142 controls</td><td>37.3 ± 6.2^a 39.0 ± 6.2^a</td><td>30.1 ± 5.7^a 36.5 ± 6.5^a</td><td>Age BMI adjusted (CI) Overall: 0.70 (0.68–0.72) ≤44 years: 0.63 (0.62–0.78) ≥45 years: 0.77 (0.74–0.81) Overall: 0.67 (0.65–0.69) ≤44 years: 0.64 (0.61–0.70) ≥45 years: 0.71 (0.68–0.75)</td><td>P = 0.299 P = 0.565 P = 0.005</td><td>CCA, BC, ICA</td><td>Mean, left and right, near and far walls, intra-class correlation coefficient (ICC).</td></tr><tr><td>Ladhani et al. (2004)</td><td>Staff members</td><td>Age</td><td>19 PCOS^b 12 PCO^c</td><td>29.2 ± 4.0 27.7 ± 4.0</td><td>31.3 ± 5.2 22.5 ± 3.8</td><td>0.54 ± 0.11 0.51 ± 0.10</td><td>0.53 ± 0.09^a P = 0.004^d 0.496 P = 0.008 P = 0.841^d</td><td>CCA, BF</td><td>Mean, right side, CCA and BF reported separately, intra-observer CV 8%.</td></tr><tr><td>Chiu et al. (2004)</td><td>NA</td><td>Age and BMI</td><td>12 controls 30 cases^d 30 controls</td><td>27.3 ± 4.0 22.2 ± 2.3 22.6 ± 2.3</td><td>24.2 ± 3.4 22.4 ± 2.1 22.1 ± 1.8</td><td>0.40 ± 0.08 0.53 ± 0.09^a 0.39 ± 0.09^a</td><td>P < 0.05</td><td>CCA</td><td>Mean, right and left, far wall, intra-observer CV 7% and near-observer CV 12%.</td></tr><tr><td>Vond et al. (2005)</td><td>Medical students and nurses</td><td>Age</td><td>43 cases^e 43 controls</td><td>21.4 ± 1.8 20.8 ± 2.2</td><td>23.4 ± 4.7 21.5 ± 3.0</td><td>0.75 ± 0.11 0.61 ± 0.11</td><td>P < 0.001</td><td>CCA</td><td>Left and right, near and far walls, intra-observer error <0.03 mm.</td></tr><tr><td>Akbari et al. (2005)</td><td>Doctors and medical students</td><td>Age and BMI</td><td>27 cases^f 27 controls</td><td>25.4 ± 0.8^g 27.3 ± 0.8^g</td><td>27.42 ± 1.1^g 25.38 ± 1.2^g</td><td>0.49 ± 0.01^h 0.51 ± 0.02^h</td><td>P = 0.19</td><td>CCA, BC, ICA</td><td>Mean, left and right, far wall, one reader.</td></tr><tr><td>Lopez-Ramirez et al. (2007)</td><td>13 patients for obesity problems, 4 healthy controls</td><td>Age and BMI</td><td>40 cases^f 20 controls</td><td>34.5 ± 5.8 27.2 ± 6.8</td><td>29.4 ± 6.3 28.2 ± 6.9</td><td>0.41 ± 0.11 0.33 ± 0.08</td><td>P = 0.005</td><td>CCA</td><td>Left, far wall, intra-observer CV 0.08.</td></tr><tr><td>Carollo et al. (2008)</td><td>NA</td><td>Age and BMI</td><td>200 cases^h 100 controls</td><td>24.6 ± 3.2 24.0 ± 2.8</td><td>28.5 ± 2.8 28.8 ± 2.7</td><td>0.46 ± 0.16 0.38 ± 0.09</td><td>P < 0.001</td><td>CCA</td><td>Mean, left and right, far wall, intra-observer CV 7.0%.</td></tr><tr><td>Grata et al. (2008)</td><td>NA</td><td>Age</td><td>37 casesⁱ 37 controls</td><td>25.5 ± 5.3 26.6 ± 5.4</td><td>27.6 ± 5.8 26.7 ± 5.9</td><td>0.52 ± 0.08 0.53 ± 0.08</td><td>P = 0.35</td><td>CCA</td><td>Mean, left and right, far wall, one reader.</td></tr><tr><td>Haidich et al. (2007)</td><td>Public advertising</td><td>Age</td><td>83 cases^j 39 controls</td><td>24.8 ± 4.7 27.8 ± 5.6</td><td>30.4 ± 5.9 29.1 ± 4.8</td><td>0.48 ± 0.07 0.42 ± 0.05</td><td>P < 0.001</td><td>CCA</td><td>Mean, left and right, far wall, intra-observer CV 6.8%.</td></tr><tr><td>Kandemir et al. (2008)</td><td>Patients</td><td>Age</td><td>Cases^k HCs^k (R > 1.75) n = 37 Cases^k HCs^k (R < 1.75) n = 21</td><td>23.8 ± 5.5 24.9 ± 5.1</td><td>25.6 ± 5.6 22.2 ± 4.1</td><td>Right: 0.41 ± 0.05 Left: 0.43 ± 0.06 Right: 0.43 ± 0.05 Left: 0.45 ± 0.06</td><td>P > 0.05 P > 0.05 P > 0.05 P > 0.05</td><td>CCA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Saha et al. (2008)</td><td>Staff members</td><td>Age and BMI</td><td>20 cases^l 20 controls</td><td>26.1 ± 4.2 28.7 ± 7.1</td><td>25.8 ± 4.6 25.0 ± 3.0</td><td>0.43 ± 0.19 0.41 ± 0.05</td><td>P < 0.001</td><td>CCA, BC, ICA</td><td>Mean, left and right, NS.</td></tr><tr><td>Trokalas et al. (2008)</td><td>Nurses and medical students</td><td>Age and BMI</td><td>53 cases^m 53 controls</td><td>26.1 ± 5.5 25.4 ± 4.7</td><td>28.7 ± 7.1 28.7 ± 7.1</td><td>Right: 0.67 ± 0.15 Left: 0.48 ± 0.13 Right: 0.46 ± 0.16 Left: 0.42 ± 0.16</td><td>P < 0.0001 P < 0.0001</td><td>CCA, ICA</td><td>Mean CIMT, left and right, near and far wall.</td></tr><tr><td>Arslan et al. (2009)</td><td>Staff and medical students</td><td>Age and BMI</td><td>39 casesⁿ 30 controls</td><td>22.8 ± 5.5 24.4 ± 4.2</td><td>21.5 ± 6.5 20.9 ± 6.0</td><td>0.45 ± 0.82 0.44 ± 0.11</td><td>P > 0.05</td><td>CCA</td><td>Mean, left and right, far wall, one technician.</td></tr><tr><td>Campana et al. (2009a, b)</td><td>Family members of staff</td><td>Age and weight</td><td>16 cases^o 90 controls</td><td>24.2 ± 3.0 23.9 ± 3.0</td><td>27.6 ± 5.8 27.5 ± 3.0</td><td>0.41 ± 0.18 0.53 ± 0.15</td><td>P < 0.01</td><td>CCA</td><td>Mean average of 10 measurements of left and right far wall, intra-observer CV <7.0%.</td></tr><tr><td>Coccone et al. (2009)</td><td>NA</td><td>Age</td><td>29 cases^p 26 controls</td><td>22.0 ± 3.8 22.0 ± 3.8</td><td>26.2 ± 4.5 20.5 ± 1.6</td><td>0.651 ± 0.059 0.637 ± 0.133</td><td>P > 0.05</td><td>CCA, ICA, BF</td><td>Mean of average of three measures from right and left, closest three segments, one technician.</td></tr><tr><td>Scaioni et al. (2009)</td><td>Basic health clinic</td><td>Age and BMI</td><td>40 cases^q 50 controls</td><td>24.5 ± 3.8 24.5 ± 5.1</td><td>22.7 ± 3.3 23.1 ± 3.2</td><td>0.44 ± 0.10 0.42 ± 0.09</td><td>P = 0.41</td><td>CCA</td><td>Mean of average of four measures of right CCA.</td></tr><tr><td>Erdoğan et al. (2009)</td><td>Outpatient clinic</td><td>Age and BMI</td><td>88 cases^r 119 controls</td><td>24.1 ± 1.3 25.0 ± 2.1</td><td>24.4 ± 4.1 23.5 ± 4.1</td><td>Right: 0.74 ± 0.09^s Left: 0.73 ± 0.08^s Right: 0.74 ± 0.04 Left: 0.76 ± 0.05</td><td>P > 0.05</td><td>CCA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Kireli et al. (2010)</td><td>Clinic, local newspaper ads</td><td>Age and weight</td><td>22 lean cases^t 18 obese cases^t 17 lean controls 13 obese controls</td><td>28.4 ± 4.5 30.3 ± 4.2 27.7 ± 5.3 28.4 ± 5.3</td><td>22.0 ± 2.2 26.2 ± 5.9 22.2 ± 1.7 40.3 ± 7.0</td><td>0.53 ± 0.08 0.56 ± 0.17 0.48 ± 0.07 0.60 ± 0.11</td><td>P > 0.05</td><td>CCA</td><td>Right side, mean of three measurements.</td></tr><tr><td>Papapan et al. (2011)</td><td>NA</td><td>Age</td><td>48 cases^u 20 controls</td><td>28.4 ± 5.4^v 28.4 ± 5.5^v</td><td>29.9 ± 0.8^v 26.3 ± 1.3^v</td><td>0.572 ± 0.017^w 0.635 ± 0.042^w</td><td>P = 0.323</td><td>CCA, BC, ICA</td><td>Single max CIMT, left and right, one tech, CV 2%.</td></tr></table> NA: Not available; BMI: body mass index; BF: bioimpedance; CCA: carotid artery; CIMT: carotid intima-media thickness; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; HC: healthy control; ICA: internal carotid artery; NS: not significant; PCO: polycystic ovary; PCOS: polycystic ovary syndrome; P: p-value; R: correlation coefficient; SD: standard deviation; S: significant; T: technician; U: ultrasound; V: venous; W: waist; X: x-ray; Y: year; Z: z-score.	Table II Summary of 19 studies of CIMT in women with PCOS and controls for the meta-analysis.										Study	Control population	Controlled for age and/or BMI	n	Age ± SD	BMI ± SD	Mean CIMT (mm) ± SD	P-value	Segment(s) used to measure CIMT	CIMT protocol	Talbot et al. (2002)	Community	Age and BMI	133 cases ^a 142 controls	37.3 ± 6.2 ^a 39.0 ± 6.2 ^a	30.1 ± 5.7 ^a 36.5 ± 6.5 ^a	Age BMI adjusted (CI) Overall: 0.70 (0.68–0.72) ≤44 years: 0.63 (0.62–0.78) ≥45 years: 0.77 (0.74–0.81) Overall: 0.67 (0.65–0.69) ≤44 years: 0.64 (0.61–0.70) ≥45 years: 0.71 (0.68–0.75)	P = 0.299 P = 0.565 P = 0.005	CCA, BC, ICA	Mean, left and right, near and far walls, intra-class correlation coefficient (ICC).	Ladhani et al. (2004)	Staff members	Age	19 PCOS ^b 12 PCO ^c	29.2 ± 4.0 27.7 ± 4.0	31.3 ± 5.2 22.5 ± 3.8	0.54 ± 0.11 0.51 ± 0.10	0.53 ± 0.09 ^a P = 0.004 ^d 0.496 P = 0.008 P = 0.841 ^d	CCA, BF	Mean, right side, CCA and BF reported separately, intra-observer CV 8%.	Chiu et al. (2004)	NA	Age and BMI	12 controls 30 cases ^d 30 controls	27.3 ± 4.0 22.2 ± 2.3 22.6 ± 2.3	24.2 ± 3.4 22.4 ± 2.1 22.1 ± 1.8	0.40 ± 0.08 0.53 ± 0.09 ^a 0.39 ± 0.09 ^a	P < 0.05	CCA	Mean, right and left, far wall, intra-observer CV 7% and near-observer CV 12%.	Vond et al. (2005)	Medical students and nurses	Age	43 cases ^e 43 controls	21.4 ± 1.8 20.8 ± 2.2	23.4 ± 4.7 21.5 ± 3.0	0.75 ± 0.11 0.61 ± 0.11	P < 0.001	CCA	Left and right, near and far walls, intra-observer error <0.03 mm.	Akbari et al. (2005)	Doctors and medical students	Age and BMI	27 cases ^f 27 controls	25.4 ± 0.8 ^g 27.3 ± 0.8 ^g	27.42 ± 1.1 ^g 25.38 ± 1.2 ^g	0.49 ± 0.01 ^h 0.51 ± 0.02 ^h	P = 0.19	CCA, BC, ICA	Mean, left and right, far wall, one reader.	Lopez-Ramirez et al. (2007)	13 patients for obesity problems, 4 healthy controls	Age and BMI	40 cases ^f 20 controls	34.5 ± 5.8 27.2 ± 6.8	29.4 ± 6.3 28.2 ± 6.9	0.41 ± 0.11 0.33 ± 0.08	P = 0.005	CCA	Left, far wall, intra-observer CV 0.08.	Carollo et al. (2008)	NA	Age and BMI	200 cases ^h 100 controls	24.6 ± 3.2 24.0 ± 2.8	28.5 ± 2.8 28.8 ± 2.7	0.46 ± 0.16 0.38 ± 0.09	P < 0.001	CCA	Mean, left and right, far wall, intra-observer CV 7.0%.	Grata et al. (2008)	NA	Age	37 cases ⁱ 37 controls	25.5 ± 5.3 26.6 ± 5.4	27.6 ± 5.8 26.7 ± 5.9	0.52 ± 0.08 0.53 ± 0.08	P = 0.35	CCA	Mean, left and right, far wall, one reader.	Haidich et al. (2007)	Public advertising	Age	83 cases ^j 39 controls	24.8 ± 4.7 27.8 ± 5.6	30.4 ± 5.9 29.1 ± 4.8	0.48 ± 0.07 0.42 ± 0.05	P < 0.001	CCA	Mean, left and right, far wall, intra-observer CV 6.8%.	Kandemir et al. (2008)	Patients	Age	Cases ^k HCs ^k (R > 1.75) n = 37 Cases ^k HCs ^k (R < 1.75) n = 21	23.8 ± 5.5 24.9 ± 5.1	25.6 ± 5.6 22.2 ± 4.1	Right: 0.41 ± 0.05 Left: 0.43 ± 0.06 Right: 0.43 ± 0.05 Left: 0.45 ± 0.06	P > 0.05 P > 0.05 P > 0.05 P > 0.05	CCA	NA	Saha et al. (2008)	Staff members	Age and BMI	20 cases ^l 20 controls	26.1 ± 4.2 28.7 ± 7.1	25.8 ± 4.6 25.0 ± 3.0	0.43 ± 0.19 0.41 ± 0.05	P < 0.001	CCA, BC, ICA	Mean, left and right, NS.	Trokalas et al. (2008)	Nurses and medical students	Age and BMI	53 cases ^m 53 controls	26.1 ± 5.5 25.4 ± 4.7	28.7 ± 7.1 28.7 ± 7.1	Right: 0.67 ± 0.15 Left: 0.48 ± 0.13 Right: 0.46 ± 0.16 Left: 0.42 ± 0.16	P < 0.0001 P < 0.0001	CCA, ICA	Mean CIMT, left and right, near and far wall.	Arslan et al. (2009)	Staff and medical students	Age and BMI	39 cases ⁿ 30 controls	22.8 ± 5.5 24.4 ± 4.2	21.5 ± 6.5 20.9 ± 6.0	0.45 ± 0.82 0.44 ± 0.11	P > 0.05	CCA	Mean, left and right, far wall, one technician.	Campana et al. (2009a, b)	Family members of staff	Age and weight	16 cases ^o 90 controls	24.2 ± 3.0 23.9 ± 3.0	27.6 ± 5.8 27.5 ± 3.0	0.41 ± 0.18 0.53 ± 0.15	P < 0.01	CCA	Mean average of 10 measurements of left and right far wall, intra-observer CV <7.0%.	Coccone et al. (2009)	NA	Age	29 cases ^p 26 controls	22.0 ± 3.8 22.0 ± 3.8	26.2 ± 4.5 20.5 ± 1.6	0.651 ± 0.059 0.637 ± 0.133	P > 0.05	CCA, ICA, BF	Mean of average of three measures from right and left, closest three segments, one technician.	Scaioni et al. (2009)	Basic health clinic	Age and BMI	40 cases ^q 50 controls	24.5 ± 3.8 24.5 ± 5.1	22.7 ± 3.3 23.1 ± 3.2	0.44 ± 0.10 0.42 ± 0.09	P = 0.41	CCA	Mean of average of four measures of right CCA.	Erdoğan et al. (2009)	Outpatient clinic	Age and BMI	88 cases ^r 119 controls	24.1 ± 1.3 25.0 ± 2.1	24.4 ± 4.1 23.5 ± 4.1	Right: 0.74 ± 0.09 ^s Left: 0.73 ± 0.08 ^s Right: 0.74 ± 0.04 Left: 0.76 ± 0.05	P > 0.05	CCA	NA	Kireli et al. (2010)	Clinic, local newspaper ads	Age and weight	22 lean cases ^t 18 obese cases ^t 17 lean controls 13 obese controls	28.4 ± 4.5 30.3 ± 4.2 27.7 ± 5.3 28.4 ± 5.3	22.0 ± 2.2 26.2 ± 5.9 22.2 ± 1.7 40.3 ± 7.0	0.53 ± 0.08 0.56 ± 0.17 0.48 ± 0.07 0.60 ± 0.11	P > 0.05	CCA	Right side, mean of three measurements.	Papapan et al. (2011)	NA	Age	48 cases ^u 20 controls	28.4 ± 5.4 ^v 28.4 ± 5.5 ^v	29.9 ± 0.8 ^v 26.3 ± 1.3 ^v	0.572 ± 0.017 ^w 0.635 ± 0.042 ^w	P = 0.323	CCA, BC, ICA	Single max CIMT, left and right, one tech, CV 2%.	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Assesment of risk of bias by authors Method of assessing the outcome appropriately: Yes Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: Depends on the study Funding: This study was supported through the National Heart, Lung and Blood Institute predoctoral fellowship (NHLBI 5T32HL083825-01A2, -02, -03) and the postdoctoral fellowship (NHLBI T32 5T32HL007055-35).
Table II Summary of 19 studies of CIMT in women with PCOS and controls for the meta-analysis.																																																																																																																																																																																																																									
Study	Control population	Controlled for age and/or BMI	n	Age ± SD	BMI ± SD	Mean CIMT (mm) ± SD	P-value	Segment(s) used to measure CIMT	CIMT protocol																																																																																																																																																																																																																
Talbot et al. (2002)	Community	Age and BMI	133 cases ^a 142 controls	37.3 ± 6.2 ^a 39.0 ± 6.2 ^a	30.1 ± 5.7 ^a 36.5 ± 6.5 ^a	Age BMI adjusted (CI) Overall: 0.70 (0.68–0.72) ≤44 years: 0.63 (0.62–0.78) ≥45 years: 0.77 (0.74–0.81) Overall: 0.67 (0.65–0.69) ≤44 years: 0.64 (0.61–0.70) ≥45 years: 0.71 (0.68–0.75)	P = 0.299 P = 0.565 P = 0.005	CCA, BC, ICA	Mean, left and right, near and far walls, intra-class correlation coefficient (ICC).																																																																																																																																																																																																																
Ladhani et al. (2004)	Staff members	Age	19 PCOS ^b 12 PCO ^c	29.2 ± 4.0 27.7 ± 4.0	31.3 ± 5.2 22.5 ± 3.8	0.54 ± 0.11 0.51 ± 0.10	0.53 ± 0.09 ^a P = 0.004 ^d 0.496 P = 0.008 P = 0.841 ^d	CCA, BF	Mean, right side, CCA and BF reported separately, intra-observer CV 8%.																																																																																																																																																																																																																
Chiu et al. (2004)	NA	Age and BMI	12 controls 30 cases ^d 30 controls	27.3 ± 4.0 22.2 ± 2.3 22.6 ± 2.3	24.2 ± 3.4 22.4 ± 2.1 22.1 ± 1.8	0.40 ± 0.08 0.53 ± 0.09 ^a 0.39 ± 0.09 ^a	P < 0.05	CCA	Mean, right and left, far wall, intra-observer CV 7% and near-observer CV 12%.																																																																																																																																																																																																																
Vond et al. (2005)	Medical students and nurses	Age	43 cases ^e 43 controls	21.4 ± 1.8 20.8 ± 2.2	23.4 ± 4.7 21.5 ± 3.0	0.75 ± 0.11 0.61 ± 0.11	P < 0.001	CCA	Left and right, near and far walls, intra-observer error <0.03 mm.																																																																																																																																																																																																																
Akbari et al. (2005)	Doctors and medical students	Age and BMI	27 cases ^f 27 controls	25.4 ± 0.8 ^g 27.3 ± 0.8 ^g	27.42 ± 1.1 ^g 25.38 ± 1.2 ^g	0.49 ± 0.01 ^h 0.51 ± 0.02 ^h	P = 0.19	CCA, BC, ICA	Mean, left and right, far wall, one reader.																																																																																																																																																																																																																
Lopez-Ramirez et al. (2007)	13 patients for obesity problems, 4 healthy controls	Age and BMI	40 cases ^f 20 controls	34.5 ± 5.8 27.2 ± 6.8	29.4 ± 6.3 28.2 ± 6.9	0.41 ± 0.11 0.33 ± 0.08	P = 0.005	CCA	Left, far wall, intra-observer CV 0.08.																																																																																																																																																																																																																
Carollo et al. (2008)	NA	Age and BMI	200 cases ^h 100 controls	24.6 ± 3.2 24.0 ± 2.8	28.5 ± 2.8 28.8 ± 2.7	0.46 ± 0.16 0.38 ± 0.09	P < 0.001	CCA	Mean, left and right, far wall, intra-observer CV 7.0%.																																																																																																																																																																																																																
Grata et al. (2008)	NA	Age	37 cases ⁱ 37 controls	25.5 ± 5.3 26.6 ± 5.4	27.6 ± 5.8 26.7 ± 5.9	0.52 ± 0.08 0.53 ± 0.08	P = 0.35	CCA	Mean, left and right, far wall, one reader.																																																																																																																																																																																																																
Haidich et al. (2007)	Public advertising	Age	83 cases ^j 39 controls	24.8 ± 4.7 27.8 ± 5.6	30.4 ± 5.9 29.1 ± 4.8	0.48 ± 0.07 0.42 ± 0.05	P < 0.001	CCA	Mean, left and right, far wall, intra-observer CV 6.8%.																																																																																																																																																																																																																
Kandemir et al. (2008)	Patients	Age	Cases ^k HCs ^k (R > 1.75) n = 37 Cases ^k HCs ^k (R < 1.75) n = 21	23.8 ± 5.5 24.9 ± 5.1	25.6 ± 5.6 22.2 ± 4.1	Right: 0.41 ± 0.05 Left: 0.43 ± 0.06 Right: 0.43 ± 0.05 Left: 0.45 ± 0.06	P > 0.05 P > 0.05 P > 0.05 P > 0.05	CCA	NA																																																																																																																																																																																																																
Saha et al. (2008)	Staff members	Age and BMI	20 cases ^l 20 controls	26.1 ± 4.2 28.7 ± 7.1	25.8 ± 4.6 25.0 ± 3.0	0.43 ± 0.19 0.41 ± 0.05	P < 0.001	CCA, BC, ICA	Mean, left and right, NS.																																																																																																																																																																																																																
Trokalas et al. (2008)	Nurses and medical students	Age and BMI	53 cases ^m 53 controls	26.1 ± 5.5 25.4 ± 4.7	28.7 ± 7.1 28.7 ± 7.1	Right: 0.67 ± 0.15 Left: 0.48 ± 0.13 Right: 0.46 ± 0.16 Left: 0.42 ± 0.16	P < 0.0001 P < 0.0001	CCA, ICA	Mean CIMT, left and right, near and far wall.																																																																																																																																																																																																																
Arslan et al. (2009)	Staff and medical students	Age and BMI	39 cases ⁿ 30 controls	22.8 ± 5.5 24.4 ± 4.2	21.5 ± 6.5 20.9 ± 6.0	0.45 ± 0.82 0.44 ± 0.11	P > 0.05	CCA	Mean, left and right, far wall, one technician.																																																																																																																																																																																																																
Campana et al. (2009a, b)	Family members of staff	Age and weight	16 cases ^o 90 controls	24.2 ± 3.0 23.9 ± 3.0	27.6 ± 5.8 27.5 ± 3.0	0.41 ± 0.18 0.53 ± 0.15	P < 0.01	CCA	Mean average of 10 measurements of left and right far wall, intra-observer CV <7.0%.																																																																																																																																																																																																																
Coccone et al. (2009)	NA	Age	29 cases ^p 26 controls	22.0 ± 3.8 22.0 ± 3.8	26.2 ± 4.5 20.5 ± 1.6	0.651 ± 0.059 0.637 ± 0.133	P > 0.05	CCA, ICA, BF	Mean of average of three measures from right and left, closest three segments, one technician.																																																																																																																																																																																																																
Scaioni et al. (2009)	Basic health clinic	Age and BMI	40 cases ^q 50 controls	24.5 ± 3.8 24.5 ± 5.1	22.7 ± 3.3 23.1 ± 3.2	0.44 ± 0.10 0.42 ± 0.09	P = 0.41	CCA	Mean of average of four measures of right CCA.																																																																																																																																																																																																																
Erdoğan et al. (2009)	Outpatient clinic	Age and BMI	88 cases ^r 119 controls	24.1 ± 1.3 25.0 ± 2.1	24.4 ± 4.1 23.5 ± 4.1	Right: 0.74 ± 0.09 ^s Left: 0.73 ± 0.08 ^s Right: 0.74 ± 0.04 Left: 0.76 ± 0.05	P > 0.05	CCA	NA																																																																																																																																																																																																																
Kireli et al. (2010)	Clinic, local newspaper ads	Age and weight	22 lean cases ^t 18 obese cases ^t 17 lean controls 13 obese controls	28.4 ± 4.5 30.3 ± 4.2 27.7 ± 5.3 28.4 ± 5.3	22.0 ± 2.2 26.2 ± 5.9 22.2 ± 1.7 40.3 ± 7.0	0.53 ± 0.08 0.56 ± 0.17 0.48 ± 0.07 0.60 ± 0.11	P > 0.05	CCA	Right side, mean of three measurements.																																																																																																																																																																																																																
Papapan et al. (2011)	NA	Age	48 cases ^u 20 controls	28.4 ± 5.4 ^v 28.4 ± 5.5 ^v	29.9 ± 0.8 ^v 26.3 ± 1.3 ^v	0.572 ± 0.017 ^w 0.635 ± 0.042 ^w	P = 0.323	CCA, BC, ICA	Single max CIMT, left and right, one tech, CV 2%.																																																																																																																																																																																																																

controls without PCOS, (iii) reported a measure of CIMT (unadjusted or adjusted) and (iv) were published in the English language. . The primary search was conducted in Ovid MEDLINE through 19 November 2010

Exclusion criteria
Studies without a control group were excluded

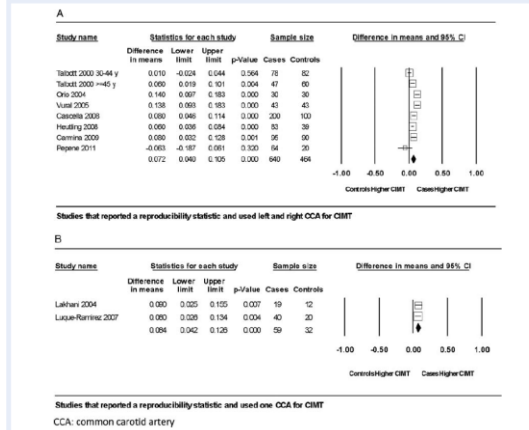


Figure 3 (A) Boxes represent the estimated difference in mean CIMT and lines indicate the 95% CI. (B) Boxes represent the estimated difference in mean CIMT and lines indicate the 95% CI.

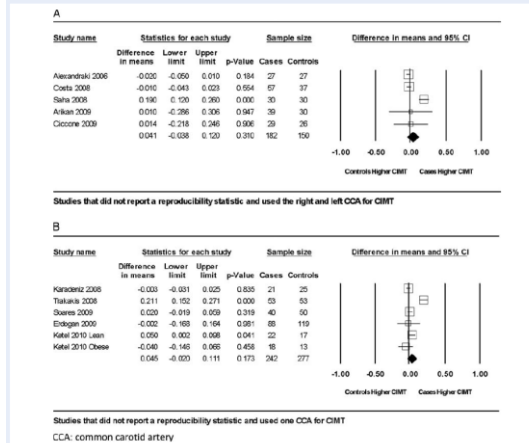


Figure 4 (A) Boxes represent the estimated difference in mean CIMT and lines indicate the 95% CI. (B) Boxes represent the estimated difference in mean CIMT and lines indicate the 95% CI.

Table III PCOS and CIMT meta-analysis results for random-effects models by quality of CIMT measurement.

Random-effects model	Number of studies	Point estimate	SE	95% CI	P-value	Heterogeneity χ^2 (P-value) ^a	I^2
1 Studies reporting reproducibility and using right and left CCA for CIMT	8 ^b	0.072	0.017	0.040, 0.105	<0.0001	36.818 (<0.0001)	80.988
2 Studies reporting reproducibility and using one CCA for CIMT	2	0.084	0.021	0.042, 0.126	<0.0001	0.054 (0.817)	0
3 Studies not reporting reproducibility and using right and left CCA for CIMT	5	0.041	0.040	-0.038, 0.120	0.3098	30.113 (<0.0001)	86.717
4 Studies not reporting reproducibility and using one CCA for CIMT	6 ^c	0.045	0.033	-0.020, 0.111	0.1734	43.375 (<0.0001)	88.526
All studies	21	0.059	0.014	0.031, 0.088	<0.0001	144.804 (<0.0001)	86.188

CI, confidence interval.
^a χ^2 from Q-value based on fixed effects model.
^b Talbot et al. (2000) included two subgroups.
^c Kater et al. (2010) included two subgroups.

Moran, 2010	Design systematic review and meta-analysis N = 35 studies	Aim of the study: to assess and weight the evidence to provide a realistic estimate of differences in prevalence and incidence of IGT, DM2 and metabolic syndrome in women with and without PCOS and to assess the effect of the confounding factor adiposity on IGT, DM2 and metabolic syndrome prevalence in women with and without PCOS. Inclusion criteria PCOS defined by the National Institute of Health or Rotterdam - Eachstudy had to have at least three of the five factors as defined by each criterion. Exclusion criteria - studies where abnormal glucose tolerance, DM2 or IGT were exclusion criteria	Determinants PCOS N =	Controls No PCOS N =	Primary outcomes: incidence of IGT, DM2 or metabolic syndrome in women with and without PCOS. Secondary outcomes: the effects of obesity Follow up:	Primary outcomes: A total of 2192 studies were reviewed and 35 were selected for final analysis. Women with PCOS had increased prevalence of IGT (OR 2.48, 95% CI 1.63, 3.77; BMI-matched studies OR 2.54, 95% CI 1.44, 4.47), DM2 (OR 4.43, 95% CI 4.06, 4.82; BMI-matched studies OR 4.00, 95% CI 1.97, 8.10) and metabolic syndrome (OR 2.88, 95% CI 2.40, 3.45; BMI-matched studies OR 2.20, 95% CI 1.36, 3.56). One study assessed IGT/DM2 incidence and reported no significant differences in DM2 incidence (OR 2.07, 95% CI 0.68, 6.30). One study assessed conversion from normal glucose tolerance to IGT/DM2 (OR 2.4, 95% CI 0.7, 8.0). No studies reported metabolic syndrome incidence. <table><caption>Table III Summary of studies assessing IGT and DM2 in women with and without PCOS.</caption><thead><tr><th>Author</th><th>PCOS</th><th>Control</th><th>IGT/DM2 definition</th></tr></thead><tbody><tr><td>dos Reis et al. (1995)</td><td>N = 29 NH, age: 18–37 years, BMI: n = 14 lean, n = 15 obese</td><td>N = 19, age: 18–37 years, BMI: n = 10 lean, n = 9 obese</td><td>NDG, WHO</td></tr><tr><td>Rajkhowa et al. (1996)</td><td>N = 72 ESR-RE/ASRM, age: 26 years, BMI: 31.6 kg/m²</td><td>N = 39, age: 30 years, BMI: 25.9 kg/m²</td><td>WHO</td></tr><tr><td>Giampelli et al. (1998)</td><td>N = 35 NH, age: 21–36 years, BMI: not stated</td><td>N = 11, age: 28–30 years, BMI: not stated</td><td>NDG</td></tr><tr><td>Cibula et al. (2000)</td><td>N = 28 NH, age: 51.9 years, BMI: 28.0 kg/m²</td><td>N = 752, age: 51 years, BMI: 28.2 kg/m²</td><td>Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L, current medical tx</td></tr><tr><td>Dunaff et al. (2001)</td><td>N = 14 NH, age: 29 years, BMI: 40.5 kg/m²</td><td>N = 12, age: 30 years, BMI: 40.5 kg/m²</td><td>WHO</td></tr><tr><td>Yonali et al. (2001)</td><td>N = 30 NH, age: 27.9 years, BMI: 27.3 kg/m²</td><td>N = 30, age: 31.4 years, BMI: 25.0 kg/m²</td><td>WHO</td></tr><tr><td>Fabrizi et al. (2004)</td><td>N = 50 NH, age: 22 years, BMI: n = 23 lean 22 kg/m², n = 27 overweight 32 kg/m²</td><td>N = 20, age: 26 years, BMI: n = 12 lean 20 kg/m², n = 8 overweight 37 kg/m²</td><td>WHO</td></tr><tr><td>Phy et al. (2004)</td><td>N = 7 NH, age: 30.9 years, BMI: 30.9 kg/m²</td><td>N = 18, age: 31.1 years, BMI: 25.0 kg/m²</td><td>ADA</td></tr><tr><td>St-Petermann et al. (2004)</td><td>N = 146 NH, age: 22 years, BMI: 29.0 kg/m²</td><td>N = 97, age: 24 years, BMI: 24.8 kg/m²</td><td>WHO</td></tr><tr><td>Apudonide et al. (2005)</td><td>N = 106 NH, age: 29.1–31 years, BMI: 33.7–39.2 kg/m²</td><td>NHANES III, age/BMI: details not given</td><td>ADA 1997</td></tr><tr><td>Diamant-Kandarakis et al. (2005)</td><td>N = 29 NH, age: 25.8 years, BMI: 27.2 kg/m²</td><td>N = 22, age: 28.1 years, BMI: 23.3 kg/m²</td><td>OGTT, not stated</td></tr><tr><td>Legro et al. (2005)</td><td>N = 71 NH, age: 27–29.6 years, BMI: 35.7–38.7 kg/m²</td><td>N = 23, age: 36.2 years, BMI: 29.3 kg/m²</td><td>ADA/WHO</td></tr><tr><td>Savathipattich et al. (2005)</td><td>N = 6 NH, age: 14.1 years, BMI: 37.4 kg/m²</td><td>N = 6, age: 14.5 years, BMI: 34.2 kg/m²</td><td>ADA</td></tr><tr><td>Alvarez-Baluso et al. (2006)</td><td>N = 32 NH, age: 26 years, BMI: 34.8 kg/m²</td><td>N = 72, age: 32 years, BMI: 35.2 kg/m²</td><td>Not stated</td></tr><tr><td>Boudreaux et al. (2006)</td><td>N = 97 NH, age: 38.0 years, BMI: 31.6 kg/m²</td><td>N = 95, age: 40.0 years, BMI: 26.2 kg/m²</td><td>Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L or doctor diagnosis</td></tr><tr><td>Leibel et al. (2006)</td><td>N = 36 ESR-RE/ASRM, age: 16 years, BMI: 30.3–37.9 kg/m²</td><td>N = 21, age: 15.2 years, BMI: 24.9 kg/m²</td><td>ADA</td></tr><tr><td>Lo et al. (2006)</td><td>N = 11 OIS, age: 30.7 years, BMI: 67% obese</td><td>N = 55 IIS, age: 30.8 years, BMI: 31.4% obese</td><td>Hospital discharge or ≥ 2 outpatient diagnosis</td></tr><tr><td>Attoua et al. (2008)</td><td>N = 207 (107 lean, 100 obese) ESR-RE/ASRM, age: 23.1–26.3 years, BMI: 23.0–34.9 kg/m²</td><td>N = 100, age: 34.1 years, BMI: 22.2 kg/m²</td><td>ADA (2006)</td></tr><tr><td>Echiburu et al. (2008)</td><td>N = 159 NH, age: 24.3 years, BMI: 28.7 kg/m²</td><td>N = 93, age: 24.6 years, BMI: 25.5 kg/m²</td><td>WHO</td></tr><tr><td>Marquet et al. (2008)</td><td>N = 50 NH, age: 28.8 years, BMI: 33.3 kg/m²</td><td>N = 70, age: 28.6 years, BMI: 23.4 kg/m²</td><td>Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L or history of DM2</td></tr><tr><td>Shaw et al. (2008)</td><td>N = 104 NH, age: 62.5 years, BMI: 31.1 kg/m²</td><td>N = 286, age: 65.8 years, BMI: 28.4 kg/m²</td><td>Fasting glucose ≥ 7.8 mmol/L or medication</td></tr><tr><td>Bhattacharya (2009)</td><td>N = 264 NH, age: 23.1 years, BMI: 26.8 kg/m²</td><td>N = 116, age: 25.7 years, BMI: 24.56 kg/m²</td><td>WHO</td></tr><tr><td>Moore and Estami (2009)</td><td>N = 273 ESR-RE/ASRM, age: 27.95 years, BMI: 27.91 kg/m²</td><td>N = 276, age: 31.1 years, BMI: 25.56 kg/m²</td><td>Self-report</td></tr></tbody></table> ADA, American Diabetes Association; DM2, type 2 diabetes mellitus; ESR-RE/ASRM, European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine; IGT, impaired glucose tolerance; NDG, National Diabetes Group; NH, National Institute of Health; OGTT, oral glucose tolerance test; PCOS, polycystic ovary syndrome; WHO, World Health Organization.	Author	PCOS	Control	IGT/DM2 definition	dos Reis et al. (1995)	N = 29 NH, age: 18–37 years, BMI: n = 14 lean, n = 15 obese	N = 19, age: 18–37 years, BMI: n = 10 lean, n = 9 obese	NDG, WHO	Rajkhowa et al. (1996)	N = 72 ESR-RE/ASRM, age: 26 years, BMI: 31.6 kg/m ²	N = 39, age: 30 years, BMI: 25.9 kg/m ²	WHO	Giampelli et al. (1998)	N = 35 NH, age: 21–36 years, BMI: not stated	N = 11, age: 28–30 years, BMI: not stated	NDG	Cibula et al. (2000)	N = 28 NH, age: 51.9 years, BMI: 28.0 kg/m ²	N = 752, age: 51 years, BMI: 28.2 kg/m ²	Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L, current medical tx	Dunaff et al. (2001)	N = 14 NH, age: 29 years, BMI: 40.5 kg/m ²	N = 12, age: 30 years, BMI: 40.5 kg/m ²	WHO	Yonali et al. (2001)	N = 30 NH, age: 27.9 years, BMI: 27.3 kg/m ²	N = 30, age: 31.4 years, BMI: 25.0 kg/m ²	WHO	Fabrizi et al. (2004)	N = 50 NH, age: 22 years, BMI: n = 23 lean 22 kg/m ² , n = 27 overweight 32 kg/m ²	N = 20, age: 26 years, BMI: n = 12 lean 20 kg/m ² , n = 8 overweight 37 kg/m ²	WHO	Phy et al. (2004)	N = 7 NH, age: 30.9 years, BMI: 30.9 kg/m ²	N = 18, age: 31.1 years, BMI: 25.0 kg/m ²	ADA	St-Petermann et al. (2004)	N = 146 NH, age: 22 years, BMI: 29.0 kg/m ²	N = 97, age: 24 years, BMI: 24.8 kg/m ²	WHO	Apudonide et al. (2005)	N = 106 NH, age: 29.1–31 years, BMI: 33.7–39.2 kg/m ²	NHANES III, age/BMI: details not given	ADA 1997	Diamant-Kandarakis et al. (2005)	N = 29 NH, age: 25.8 years, BMI: 27.2 kg/m ²	N = 22, age: 28.1 years, BMI: 23.3 kg/m ²	OGTT, not stated	Legro et al. (2005)	N = 71 NH, age: 27–29.6 years, BMI: 35.7–38.7 kg/m ²	N = 23, age: 36.2 years, BMI: 29.3 kg/m ²	ADA/WHO	Savathipattich et al. (2005)	N = 6 NH, age: 14.1 years, BMI: 37.4 kg/m ²	N = 6, age: 14.5 years, BMI: 34.2 kg/m ²	ADA	Alvarez-Baluso et al. (2006)	N = 32 NH, age: 26 years, BMI: 34.8 kg/m ²	N = 72, age: 32 years, BMI: 35.2 kg/m ²	Not stated	Boudreaux et al. (2006)	N = 97 NH, age: 38.0 years, BMI: 31.6 kg/m ²	N = 95, age: 40.0 years, BMI: 26.2 kg/m ²	Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L or doctor diagnosis	Leibel et al. (2006)	N = 36 ESR-RE/ASRM, age: 16 years, BMI: 30.3–37.9 kg/m ²	N = 21, age: 15.2 years, BMI: 24.9 kg/m ²	ADA	Lo et al. (2006)	N = 11 OIS, age: 30.7 years, BMI: 67% obese	N = 55 IIS, age: 30.8 years, BMI: 31.4% obese	Hospital discharge or ≥ 2 outpatient diagnosis	Attoua et al. (2008)	N = 207 (107 lean, 100 obese) ESR-RE/ASRM, age: 23.1–26.3 years, BMI: 23.0–34.9 kg/m ²	N = 100, age: 34.1 years, BMI: 22.2 kg/m ²	ADA (2006)	Echiburu et al. (2008)	N = 159 NH, age: 24.3 years, BMI: 28.7 kg/m ²	N = 93, age: 24.6 years, BMI: 25.5 kg/m ²	WHO	Marquet et al. (2008)	N = 50 NH, age: 28.8 years, BMI: 33.3 kg/m ²	N = 70, age: 28.6 years, BMI: 23.4 kg/m ²	Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L or history of DM2	Shaw et al. (2008)	N = 104 NH, age: 62.5 years, BMI: 31.1 kg/m ²	N = 286, age: 65.8 years, BMI: 28.4 kg/m ²	Fasting glucose ≥ 7.8 mmol/L or medication	Bhattacharya (2009)	N = 264 NH, age: 23.1 years, BMI: 26.8 kg/m ²	N = 116, age: 25.7 years, BMI: 24.56 kg/m ²	WHO	Moore and Estami (2009)	N = 273 ESR-RE/ASRM, age: 27.95 years, BMI: 27.91 kg/m ²	N = 276, age: 31.1 years, BMI: 25.56 kg/m ²	Self-report	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Only 5 of the 35 included studies were found to have a high risk of detection bias; however, all were found to be at high risk of selection bias, performance bias, attrition bias (incomplete outcome data) and reporting bias (selective outcome reporting). Method of assessing the outcome appropriately: A literature search was conducted (MEDLINE, CINAHL, EMBASE, clinical trial registries and hand-searching) identifying studies reporting prevalence or incidence of IGT, DM2 or metabolic syndrome in women with and without PCOS. Data were presented as odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)] with fixed- and random-effects meta-analysis by Mantel–Haenszel methods. Quality testing was based on Newcastle–Ottawa Scaling and The Cochrane Collaboration’s risk of bias assessment tool. Literature searching, data abstraction and quality appraisal were performed by two investigators. Selective loss to follow up: It was difficult to assess withdrawals and losses to follow-up. Identification confounders and correction in analysis: Not applicable Funding: Not reported
Author	PCOS	Control	IGT/DM2 definition																																																																																																				
dos Reis et al. (1995)	N = 29 NH, age: 18–37 years, BMI: n = 14 lean, n = 15 obese	N = 19, age: 18–37 years, BMI: n = 10 lean, n = 9 obese	NDG, WHO																																																																																																				
Rajkhowa et al. (1996)	N = 72 ESR-RE/ASRM, age: 26 years, BMI: 31.6 kg/m ²	N = 39, age: 30 years, BMI: 25.9 kg/m ²	WHO																																																																																																				
Giampelli et al. (1998)	N = 35 NH, age: 21–36 years, BMI: not stated	N = 11, age: 28–30 years, BMI: not stated	NDG																																																																																																				
Cibula et al. (2000)	N = 28 NH, age: 51.9 years, BMI: 28.0 kg/m ²	N = 752, age: 51 years, BMI: 28.2 kg/m ²	Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L, current medical tx																																																																																																				
Dunaff et al. (2001)	N = 14 NH, age: 29 years, BMI: 40.5 kg/m ²	N = 12, age: 30 years, BMI: 40.5 kg/m ²	WHO																																																																																																				
Yonali et al. (2001)	N = 30 NH, age: 27.9 years, BMI: 27.3 kg/m ²	N = 30, age: 31.4 years, BMI: 25.0 kg/m ²	WHO																																																																																																				
Fabrizi et al. (2004)	N = 50 NH, age: 22 years, BMI: n = 23 lean 22 kg/m ² , n = 27 overweight 32 kg/m ²	N = 20, age: 26 years, BMI: n = 12 lean 20 kg/m ² , n = 8 overweight 37 kg/m ²	WHO																																																																																																				
Phy et al. (2004)	N = 7 NH, age: 30.9 years, BMI: 30.9 kg/m ²	N = 18, age: 31.1 years, BMI: 25.0 kg/m ²	ADA																																																																																																				
St-Petermann et al. (2004)	N = 146 NH, age: 22 years, BMI: 29.0 kg/m ²	N = 97, age: 24 years, BMI: 24.8 kg/m ²	WHO																																																																																																				
Apudonide et al. (2005)	N = 106 NH, age: 29.1–31 years, BMI: 33.7–39.2 kg/m ²	NHANES III, age/BMI: details not given	ADA 1997																																																																																																				
Diamant-Kandarakis et al. (2005)	N = 29 NH, age: 25.8 years, BMI: 27.2 kg/m ²	N = 22, age: 28.1 years, BMI: 23.3 kg/m ²	OGTT, not stated																																																																																																				
Legro et al. (2005)	N = 71 NH, age: 27–29.6 years, BMI: 35.7–38.7 kg/m ²	N = 23, age: 36.2 years, BMI: 29.3 kg/m ²	ADA/WHO																																																																																																				
Savathipattich et al. (2005)	N = 6 NH, age: 14.1 years, BMI: 37.4 kg/m ²	N = 6, age: 14.5 years, BMI: 34.2 kg/m ²	ADA																																																																																																				
Alvarez-Baluso et al. (2006)	N = 32 NH, age: 26 years, BMI: 34.8 kg/m ²	N = 72, age: 32 years, BMI: 35.2 kg/m ²	Not stated																																																																																																				
Boudreaux et al. (2006)	N = 97 NH, age: 38.0 years, BMI: 31.6 kg/m ²	N = 95, age: 40.0 years, BMI: 26.2 kg/m ²	Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L or doctor diagnosis																																																																																																				
Leibel et al. (2006)	N = 36 ESR-RE/ASRM, age: 16 years, BMI: 30.3–37.9 kg/m ²	N = 21, age: 15.2 years, BMI: 24.9 kg/m ²	ADA																																																																																																				
Lo et al. (2006)	N = 11 OIS, age: 30.7 years, BMI: 67% obese	N = 55 IIS, age: 30.8 years, BMI: 31.4% obese	Hospital discharge or ≥ 2 outpatient diagnosis																																																																																																				
Attoua et al. (2008)	N = 207 (107 lean, 100 obese) ESR-RE/ASRM, age: 23.1–26.3 years, BMI: 23.0–34.9 kg/m ²	N = 100, age: 34.1 years, BMI: 22.2 kg/m ²	ADA (2006)																																																																																																				
Echiburu et al. (2008)	N = 159 NH, age: 24.3 years, BMI: 28.7 kg/m ²	N = 93, age: 24.6 years, BMI: 25.5 kg/m ²	WHO																																																																																																				
Marquet et al. (2008)	N = 50 NH, age: 28.8 years, BMI: 33.3 kg/m ²	N = 70, age: 28.6 years, BMI: 23.4 kg/m ²	Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L or history of DM2																																																																																																				
Shaw et al. (2008)	N = 104 NH, age: 62.5 years, BMI: 31.1 kg/m ²	N = 286, age: 65.8 years, BMI: 28.4 kg/m ²	Fasting glucose ≥ 7.8 mmol/L or medication																																																																																																				
Bhattacharya (2009)	N = 264 NH, age: 23.1 years, BMI: 26.8 kg/m ²	N = 116, age: 25.7 years, BMI: 24.56 kg/m ²	WHO																																																																																																				
Moore and Estami (2009)	N = 273 ESR-RE/ASRM, age: 27.95 years, BMI: 27.91 kg/m ²	N = 276, age: 31.1 years, BMI: 25.56 kg/m ²	Self-report																																																																																																				

		PCOS.			revascularization), cancer, all-cause mortality																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
--	--	-------	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

						A Type 2 diabetes HR=1.752 (95% CI 1.514-2.028, p<0.001), adjusting for age 1.033 (1.023-1.043) and primary-care contacts 1.032 (1.026-1.038) and BMI 1.119 (1.107-1.131) B Cancer HR=1.127 (95% CI 0.876-1.451, p=0.353), adjusting for age 1.099 (1.086-1.112) and primary-care contacts 1.030 (1.016-1.045) C LVD HR=0.903 (95% CI 0.531-1.538, p=0.708), adjusting for age 1.114 (1.089-1.139) and primary-care contacts 1.069 (1.033-1.106) and BMI 1.042 (1.024-1.061) D All-cause mortality HR=0.850 (95% CI 0.543-1.330, p=0.475), adjusting for age 1.076 (1.053-1.098) and primary-care contacts 1.044 (1.031-1.057) FIG. 3. HR for type 2 diabetes, LVD, cancer, and all-cause mortality for BMI-matched patients with PCOS vs. controls.																																																																																																																												
Schmidt 2011	Design Cohort study N = 93	Aim of the study: To examine whether postmenopausal PCOS women differ from controls regarding cardiovascular risk factors, myocardial infarction (MI), stroke and mortality. Inclusion criteria - PCOS according R'dam criteria, aged 40–59 yr, all Caucasian Exclusion criteria - Congenital adrenal hyperplasia and androgen secreting tumors	Determinants PCOS according to R'dam criteria N = 25	Controls No PCOS N = 68	Primary outcomes: Blood pressure, glucose, insulin, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein, apolipoprotein A1 and B, fibrinogen, and plasminogen activator inhibitor antigen were studied. Incidences of MI, stroke, hypertension, diabetes, cancer, cause of death, and age at death Primary outcomes: TABLE 2. Characteristics, anthropometry, and social and lifestyle factors in 1987 and in 2008 <table><tr><th></th><th>PCOS (n = 25)</th><th>Controls (n = 68)</th><th>P value</th></tr><tr><td>Characteristics and anthropometry</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Age (years) 2008</td><td>70.4 (5.0)</td><td>70.7 (5.6)</td><td>NS</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²) 2008</td><td>27.1 (5.0)</td><td>26.4 (4.8)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Weight (kg) 2008</td><td>72.8 (14.5)</td><td>71.2 (14.4)</td><td>NS</td></tr><tr><td>WHR 2008</td><td>0.85 (0.09)</td><td>0.87 (0.12)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Waist circumference (cm) 1987</td><td>83.7 (14.9)</td><td>79.8 (10.0)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Waist circumference (cm) 2008</td><td>90.9 (12.8)</td><td>88.6 (13.9)</td><td>NS</td></tr><tr><td>P value</td><td><0.001</td><td><0.001</td><td></td></tr><tr><td>Overweight (%) 2008</td><td>52</td><td>62</td><td>NS</td></tr><tr><td>Obesity (%) 2008</td><td>24</td><td>18</td><td>NS</td></tr><tr><td>Extreme obesity (%) 2008</td><td>0</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Social and lifestyle factors</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Retired (%) 2008</td><td>76</td><td>69</td><td>NS</td></tr><tr><td>University studies ≥2 yr (%) 1987</td><td>36</td><td>30</td><td>NS</td></tr><tr><td>University studies ≥2 yr (%) 2008</td><td>36</td><td>32</td><td>NS</td></tr><tr><td>Living together with a partner (%) 1987</td><td>88</td><td>75</td><td>NS</td></tr><tr><td>Living together with a partner (%) 2008</td><td>61</td><td>51</td><td>NS</td></tr><tr><td>Current smokers (%) 1987</td><td>32</td><td>25</td><td>NS</td></tr><tr><td>Current smokers (%) 2008</td><td>12</td><td>6</td><td>NS</td></tr><tr><td>Smoked cigarettes a day (n) 1987</td><td>2.9 (0.6)</td><td>1.9 (0.7)</td><td><0.01</td></tr><tr><td>Smoked cigarettes a day (n) 2008</td><td>15.8 (11.7)</td><td>4.5 (2.1)</td><td><0.01</td></tr><tr><td>Never smokers (%) 1987</td><td>44</td><td>52</td><td>NS</td></tr><tr><td>Never smokers (%) 2008</td><td>36</td><td>49</td><td>NS</td></tr><tr><td>Sedentary lifestyle (%) 1987</td><td>20</td><td>9</td><td>NS</td></tr><tr><td>Sedentary lifestyle (%) 2008</td><td>20</td><td>21</td><td>NS</td></tr><tr><td>Moderate exercise (%) 1987</td><td>60</td><td>73</td><td>NS</td></tr><tr><td>Moderate exercise (%) 2008</td><td>48</td><td>64</td><td>NS</td></tr><tr><td>Regular exercise (%) 1987*</td><td>20</td><td>22</td><td>NS</td></tr><tr><td>Regular exercise (%) 2008</td><td>32</td><td>15</td><td>NS</td></tr><tr><td>Permanent stress (%) 2008</td><td>13</td><td>21</td><td>NS</td></tr></table> Results are shown as mean (sd). P values in the right column are given for comparison between PCOS and controls. P values below Characteristics and anthropometry refer to changes within groups comparing levels in 2008 and 1987. Mean age, BMI, weight, and WHR of this study population have been presented previously (18). Stress was not assessed in 1987. NS, Not significant. * Two control women had grade 4 (elite exercise level) in 1987 and are included in the regular exercise group (grade 3).		PCOS (n = 25)	Controls (n = 68)	P value	Characteristics and anthropometry				Age (years) 2008	70.4 (5.0)	70.7 (5.6)	NS	BMI (kg/m ²) 2008	27.1 (5.0)	26.4 (4.8)	NS	Weight (kg) 2008	72.8 (14.5)	71.2 (14.4)	NS	WHR 2008	0.85 (0.09)	0.87 (0.12)	NS	Waist circumference (cm) 1987	83.7 (14.9)	79.8 (10.0)	NS	Waist circumference (cm) 2008	90.9 (12.8)	88.6 (13.9)	NS	P value	<0.001	<0.001		Overweight (%) 2008	52	62	NS	Obesity (%) 2008	24	18	NS	Extreme obesity (%) 2008	0	0		Social and lifestyle factors				Retired (%) 2008	76	69	NS	University studies ≥2 yr (%) 1987	36	30	NS	University studies ≥2 yr (%) 2008	36	32	NS	Living together with a partner (%) 1987	88	75	NS	Living together with a partner (%) 2008	61	51	NS	Current smokers (%) 1987	32	25	NS	Current smokers (%) 2008	12	6	NS	Smoked cigarettes a day (n) 1987	2.9 (0.6)	1.9 (0.7)	<0.01	Smoked cigarettes a day (n) 2008	15.8 (11.7)	4.5 (2.1)	<0.01	Never smokers (%) 1987	44	52	NS	Never smokers (%) 2008	36	49	NS	Sedentary lifestyle (%) 1987	20	9	NS	Sedentary lifestyle (%) 2008	20	21	NS	Moderate exercise (%) 1987	60	73	NS	Moderate exercise (%) 2008	48	64	NS	Regular exercise (%) 1987*	20	22	NS	Regular exercise (%) 2008	32	15	NS	Permanent stress (%) 2008	13	21	NS	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: The population participated in a study in 1987 (9) and was reinvestigated in 2008. Hypertension was defined as use of antihypertensive agent and/or an ICD diagnosis of hypertension. Diabetes was defined as medical or dietary treatment for diabetes and/or diagnosis of type 2 or type 1 diabetes. MI and stroke (including one case of subarachnoid bleeding among the referents) were defined as being hospitalized due to the diagnosis according to the ICD. Only the first MI or stroke was counted. Fasting venous blood samples were taken between 0700 and 1000 h
	PCOS (n = 25)	Controls (n = 68)	P value																																																																																																																															
Characteristics and anthropometry																																																																																																																																		
Age (years) 2008	70.4 (5.0)	70.7 (5.6)	NS																																																																																																																															
BMI (kg/m ²) 2008	27.1 (5.0)	26.4 (4.8)	NS																																																																																																																															
Weight (kg) 2008	72.8 (14.5)	71.2 (14.4)	NS																																																																																																																															
WHR 2008	0.85 (0.09)	0.87 (0.12)	NS																																																																																																																															
Waist circumference (cm) 1987	83.7 (14.9)	79.8 (10.0)	NS																																																																																																																															
Waist circumference (cm) 2008	90.9 (12.8)	88.6 (13.9)	NS																																																																																																																															
P value	<0.001	<0.001																																																																																																																																
Overweight (%) 2008	52	62	NS																																																																																																																															
Obesity (%) 2008	24	18	NS																																																																																																																															
Extreme obesity (%) 2008	0	0																																																																																																																																
Social and lifestyle factors																																																																																																																																		
Retired (%) 2008	76	69	NS																																																																																																																															
University studies ≥2 yr (%) 1987	36	30	NS																																																																																																																															
University studies ≥2 yr (%) 2008	36	32	NS																																																																																																																															
Living together with a partner (%) 1987	88	75	NS																																																																																																																															
Living together with a partner (%) 2008	61	51	NS																																																																																																																															
Current smokers (%) 1987	32	25	NS																																																																																																																															
Current smokers (%) 2008	12	6	NS																																																																																																																															
Smoked cigarettes a day (n) 1987	2.9 (0.6)	1.9 (0.7)	<0.01																																																																																																																															
Smoked cigarettes a day (n) 2008	15.8 (11.7)	4.5 (2.1)	<0.01																																																																																																																															
Never smokers (%) 1987	44	52	NS																																																																																																																															
Never smokers (%) 2008	36	49	NS																																																																																																																															
Sedentary lifestyle (%) 1987	20	9	NS																																																																																																																															
Sedentary lifestyle (%) 2008	20	21	NS																																																																																																																															
Moderate exercise (%) 1987	60	73	NS																																																																																																																															
Moderate exercise (%) 2008	48	64	NS																																																																																																																															
Regular exercise (%) 1987*	20	22	NS																																																																																																																															
Regular exercise (%) 2008	32	15	NS																																																																																																																															
Permanent stress (%) 2008	13	21	NS																																																																																																																															

					Secondary outcomes: Follow up: 21 year	TABLE 3. Blood lipids, fibrinogen, PAI-1, glucose metabolism, and BP variables in 2008 and in 1987 and changes during the 21-yr interval among PCOS women and controls <table><tr><th rowspan="3"></th><th colspan="5">1987</th><th colspan="5">2008</th><th colspan="5">Δ values</th><th colspan="2">P value</th></tr><tr><th colspan="2">PCOS</th><th colspan="2">Controls</th><th rowspan="2">P value</th><th colspan="2">PCOS</th><th colspan="2">Controls</th><th rowspan="2">P value</th><th colspan="2">PCOS</th><th colspan="2">Controls</th><th rowspan="2">P value</th><th rowspan="2">Δ PCOS</th><th rowspan="2">Δ Controls</th></tr><tr><th>Mean</th><th>sd</th><th>Mean</th><th>sd</th><th>Mean</th><th>sd</th><th>Mean</th><th>sd</th><th>Mean</th><th>sd</th><th>Mean</th><th>sd</th></tr><tr><td>TG (mmol/liter)</td><td>1.4</td><td>0.7</td><td>1.0</td><td>0.5</td><td>0.003</td><td>1.7</td><td>0.9</td><td>1.3</td><td>0.5</td><td>0.012</td><td>0.3</td><td>1.0</td><td>0.3</td><td>0.5</td><td>0.577</td><td>0.029</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Cholesterol (mmol/liter)</td><td>5.9</td><td>0.8</td><td>5.9</td><td>1.1</td><td>0.965</td><td>5.6</td><td>1.1</td><td>5.8</td><td>1.2</td><td>0.719</td><td>-0.2</td><td>1.3</td><td>-0.1</td><td>1.5</td><td>0.705</td><td>0.587</td><td>0.772</td></tr><tr><td>HDL (mmol/liter)</td><td>2.0</td><td>0.4</td><td>1.6</td><td>0.3</td><td><0.001</td><td>1.6</td><td>0.5</td><td>1.7</td><td>0.5</td><td>0.481</td><td>-0.4</td><td>0.5</td><td>0.1</td><td>0.4</td><td><0.001</td><td>0.001</td><td>0.113</td></tr><tr><td>LDL (mmol/liter)</td><td>2.2</td><td>0.7</td><td>2.7</td><td>0.8</td><td>0.003</td><td>3.3</td><td>0.8</td><td>3.5</td><td>0.9</td><td>0.552</td><td>1.1</td><td>1.0</td><td>0.7</td><td>1.2</td><td><0.001</td><td><0.001</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Apo A1 (g/liter)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1.60</td><td>0.27</td><td>1.63</td><td>0.28</td><td>0.773</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Apo B (g/liter)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1.14</td><td>0.21</td><td>1.11</td><td>0.28</td><td>0.375</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Apo B/Apo A1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.73</td><td>0.17</td><td>0.70</td><td>0.23</td><td>0.373</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Fibrinogen (g/liter)</td><td>2.84</td><td>0.60</td><td>2.73</td><td>0.66</td><td>0.467</td><td>3.87</td><td>0.95</td><td>3.70</td><td>0.74</td><td>0.587</td><td>1.00</td><td>0.82</td><td>0.97</td><td>0.70</td><td>0.638</td><td><0.001</td><td><0.001</td></tr><tr><td>PAI-1 activity (u/ml)</td><td>15.9</td><td>13.3</td><td>12.5^a</td><td>11.9^a</td><td>0.258</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>PAI-1 antigen (μg/liter)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>24.3</td><td>10.9</td><td>21.8</td><td>13.1</td><td>0.128</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Serum insulin (mU/liter)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>12.8</td><td>9.4</td><td>8.7</td><td>5.6</td><td>0.067</td><td>0.8</td><td>13.4</td><td>-0.4</td><td>7.2</td><td>0.591</td><td>0.935</td><td>0.426</td></tr><tr><td>Plasma glucose (mmol/liter)</td><td>10.4</td><td>9.2</td><td>9.0</td><td>6.3</td><td>0.869</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>HOMA</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>3.22</td><td>2.47</td><td>2.22</td><td>1.62</td><td>0.055</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>BP</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Systolic (mm Hg)</td><td>139.4</td><td>20.2</td><td>123.1</td><td>14.9</td><td><0.001</td><td>146.9</td><td>20.6</td><td>144.0</td><td>19.9</td><td>0.581</td><td>7.2</td><td>20.9</td><td>21.1</td><td>20.3</td><td>0.008</td><td>0.100</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Diastolic (mm Hg)</td><td>82.7</td><td>10.6</td><td>79.1</td><td>6.6</td><td>0.077</td><td>87.4</td><td>13.6</td><td>81.3</td><td>12.8</td><td>0.055</td><td>3.8</td><td>15.6</td><td>2.3</td><td>12.4</td><td>0.580</td><td>0.221</td><td>0.114</td></tr></table> Change in (Δ) values are defined as values in 2008 minus values in 1987. P values in the two first columns are given for comparison between PCOS and controls. P values to the right (Δ PCOS and Δ Controls) refer to changes within groups comparing levels in 2008 and 1987. PCOS (n = 23–25), controls (n = 67–68). Measurements of Apo A1, Apo B, PAI-1 antigen, and plasma glucose were not performed in 1987. PAI-1 activity was not measured in 2008. Conversion factors are as follows: TG, millimoles per liter × 88.54 = milligrams per deciliter; cholesterol, HDL, and LDL, millimoles per liter × 38.67 = milligrams per deciliter; glucose, millimoles per liter × 18.02 = milligrams per deciliter. Values in bold indicate P < 0.05. ^a PAI-1 activity data for controls in 1987 are the mean and sd values from the study in 1990 (n = 56, a subsample of the WHO MONICA population) (10). TABLE 4. Cardiovascular events, age at event, malignancies, mortality, age at death, and causes of death during the follow-up from 1987–2008 <table><tr><th></th><th>PCOS (n = 32)</th><th>Controls (n = 95)</th><th>P value</th></tr><tr><td>Cardiovascular events</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hospitalized due to MI 2008 [n (%)]</td><td>3 (9.4)</td><td>7 (7.4)</td><td>0.712</td></tr><tr><td>Age at MI 2008 (yr) [mean (sd)]</td><td>73.7 (5.9)</td><td>64.0 (13.3)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Hospitalized due to stroke 2008 [n (%)]</td><td>6 (18.8)</td><td>10 (10.5)</td><td>0.231</td></tr><tr><td>Age at stroke 2008 (yr) [mean (sd)]</td><td>57.5 (14.2)</td><td>64.4 (11.3)</td><td>NS</td></tr><tr><td>All CVD (MI and stroke) [n (%)]</td><td>9 (28.1)</td><td>16 (16.8)^a</td><td>0.200</td></tr><tr><td>Breast and reproductive tract malignancy</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Breast cancer 2008 [n (%)]</td><td>3 (9.4)</td><td>7 (7.4)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Ovarian cancer 2008 (n)</td><td>0</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Endometrial cancer 2008 (n)</td><td>0</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Cervical cancer 2008 (n)</td><td>0</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Vulvar cancer 2008 (n)</td><td>0</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Mortality</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Deceased during follow-up [n (%)]</td><td>3 (9.4)</td><td>14 (14.7)</td><td>0.558</td></tr><tr><td>Mean age at death (yr) [mean (sd)]</td><td>67.7 (8.5)</td><td>64.6 (7)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Causes of death</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>MI (n)</td><td>1^b</td><td>2</td><td></td></tr><tr><td>Mors subita in untreated aortic stenosis (n)</td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Cerebral hemorrhage (n)</td><td>0</td><td>2</td><td></td></tr><tr><td>Lung cancer (n)</td><td>1</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Pancreatic cancer (n)</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Breast cancer (n)</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Colon (n)</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Rectum (n)</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Myeloma (n)</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Progressive muscular dystrophy (n)</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Multiple sclerosis (n)</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Cirrhosis (n)</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Chronic obstructive pulmonary disease (n)</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr></table> P values in the right column are given for comparison between PCOS and controls. P value <0.05 is considered significant. P values are shown as exact numbers where retrospective power calculations have been performed. NS, Not significant. ^a One control woman had both MI and stroke. One of the seven controls with breast cancer died from that disease during the study period, and consequently, that case is included also as a cause of death from that disease. ^b The woman who died from MI among PCOS also had renal cancer. In 2008, seven of 32 PCOS women (22%) and 13 of 95 controls (14%) had diabetes (not significant). In 2008, 22 of 32 (69%) of the PCOS women and 39 of 95 (41%) of the controls (P=0.008) had hypertension. In 1987, the corresponding rates were 39% (13 of 33) of the PCOS women and 11% (14 of 132) of the controls (P =0.001)		1987					2008					Δ values					P value		PCOS		Controls		P value	PCOS		Controls		P value	PCOS		Controls		P value	Δ PCOS	Δ Controls	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	TG (mmol/liter)	1.4	0.7	1.0	0.5	0.003	1.7	0.9	1.3	0.5	0.012	0.3	1.0	0.3	0.5	0.577	0.029	<0.001	Cholesterol (mmol/liter)	5.9	0.8	5.9	1.1	0.965	5.6	1.1	5.8	1.2	0.719	-0.2	1.3	-0.1	1.5	0.705	0.587	0.772	HDL (mmol/liter)	2.0	0.4	1.6	0.3	<0.001	1.6	0.5	1.7	0.5	0.481	-0.4	0.5	0.1	0.4	<0.001	0.001	0.113	LDL (mmol/liter)	2.2	0.7	2.7	0.8	0.003	3.3	0.8	3.5	0.9	0.552	1.1	1.0	0.7	1.2	<0.001	<0.001	<0.001	Apo A1 (g/liter)						1.60	0.27	1.63	0.28	0.773								Apo B (g/liter)						1.14	0.21	1.11	0.28	0.375								Apo B/Apo A1						0.73	0.17	0.70	0.23	0.373								Fibrinogen (g/liter)	2.84	0.60	2.73	0.66	0.467	3.87	0.95	3.70	0.74	0.587	1.00	0.82	0.97	0.70	0.638	<0.001	<0.001	PAI-1 activity (u/ml)	15.9	13.3	12.5 ^a	11.9 ^a	0.258													PAI-1 antigen (μg/liter)						24.3	10.9	21.8	13.1	0.128								Serum insulin (mU/liter)						12.8	9.4	8.7	5.6	0.067	0.8	13.4	-0.4	7.2	0.591	0.935	0.426	Plasma glucose (mmol/liter)	10.4	9.2	9.0	6.3	0.869													HOMA						3.22	2.47	2.22	1.62	0.055								BP																		Systolic (mm Hg)	139.4	20.2	123.1	14.9	<0.001	146.9	20.6	144.0	19.9	0.581	7.2	20.9	21.1	20.3	0.008	0.100	<0.001	Diastolic (mm Hg)	82.7	10.6	79.1	6.6	0.077	87.4	13.6	81.3	12.8	0.055	3.8	15.6	2.3	12.4	0.580	0.221	0.114		PCOS (n = 32)	Controls (n = 95)	P value	Cardiovascular events				Hospitalized due to MI 2008 [n (%)]	3 (9.4)	7 (7.4)	0.712	Age at MI 2008 (yr) [mean (sd)]	73.7 (5.9)	64.0 (13.3)	NS	Hospitalized due to stroke 2008 [n (%)]	6 (18.8)	10 (10.5)	0.231	Age at stroke 2008 (yr) [mean (sd)]	57.5 (14.2)	64.4 (11.3)	NS	All CVD (MI and stroke) [n (%)]	9 (28.1)	16 (16.8) ^a	0.200	Breast and reproductive tract malignancy				Breast cancer 2008 [n (%)]	3 (9.4)	7 (7.4)	NS	Ovarian cancer 2008 (n)	0	0		Endometrial cancer 2008 (n)	0	0		Cervical cancer 2008 (n)	0	0		Vulvar cancer 2008 (n)	0	0		Mortality				Deceased during follow-up [n (%)]	3 (9.4)	14 (14.7)	0.558	Mean age at death (yr) [mean (sd)]	67.7 (8.5)	64.6 (7)	NS	Causes of death				MI (n)	1 ^b	2		Mors subita in untreated aortic stenosis (n)	1	0		Cerebral hemorrhage (n)	0	2		Lung cancer (n)	1	1		Pancreatic cancer (n)	0	1		Breast cancer (n)	0	1		Colon (n)	0	1		Rectum (n)	0	1		Myeloma (n)	0	1		Progressive muscular dystrophy (n)	0	1		Multiple sclerosis (n)	0	1		Cirrhosis (n)	0	1		Chronic obstructive pulmonary disease (n)	0	1		Selective loss to follow up: Yes, reported. Identification confounders and correction in analysis: No Funding: This work was supported by grants from the Health and Medical Care Committee of the Regional Executive Board, Region Västra Götaland, the Hjalmar Svensson Research Foundation, the Go“teborg Medical Society, the Sahlgrenska University Hospital ALF agreement, the Swedish Heart Lung Foundation, and the Swedish Research Council.
	1987					2008					Δ values					P value																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
	PCOS		Controls		P value	PCOS		Controls		P value	PCOS		Controls		P value	Δ PCOS	Δ Controls																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	Mean	sd	Mean	sd		Mean	sd	Mean	sd		Mean	sd	Mean	sd																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
TG (mmol/liter)	1.4	0.7	1.0	0.5	0.003	1.7	0.9	1.3	0.5	0.012	0.3	1.0	0.3	0.5	0.577	0.029	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Cholesterol (mmol/liter)	5.9	0.8	5.9	1.1	0.965	5.6	1.1	5.8	1.2	0.719	-0.2	1.3	-0.1	1.5	0.705	0.587	0.772																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
HDL (mmol/liter)	2.0	0.4	1.6	0.3	<0.001	1.6	0.5	1.7	0.5	0.481	-0.4	0.5	0.1	0.4	<0.001	0.001	0.113																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
LDL (mmol/liter)	2.2	0.7	2.7	0.8	0.003	3.3	0.8	3.5	0.9	0.552	1.1	1.0	0.7	1.2	<0.001	<0.001	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Apo A1 (g/liter)						1.60	0.27	1.63	0.28	0.773																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Apo B (g/liter)						1.14	0.21	1.11	0.28	0.375																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Apo B/Apo A1						0.73	0.17	0.70	0.23	0.373																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Fibrinogen (g/liter)	2.84	0.60	2.73	0.66	0.467	3.87	0.95	3.70	0.74	0.587	1.00	0.82	0.97	0.70	0.638	<0.001	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
PAI-1 activity (u/ml)	15.9	13.3	12.5 ^a	11.9 ^a	0.258																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PAI-1 antigen (μg/liter)						24.3	10.9	21.8	13.1	0.128																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Serum insulin (mU/liter)						12.8	9.4	8.7	5.6	0.067	0.8	13.4	-0.4	7.2	0.591	0.935	0.426																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Plasma glucose (mmol/liter)	10.4	9.2	9.0	6.3	0.869																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
HOMA						3.22	2.47	2.22	1.62	0.055																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
BP																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Systolic (mm Hg)	139.4	20.2	123.1	14.9	<0.001	146.9	20.6	144.0	19.9	0.581	7.2	20.9	21.1	20.3	0.008	0.100	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Diastolic (mm Hg)	82.7	10.6	79.1	6.6	0.077	87.4	13.6	81.3	12.8	0.055	3.8	15.6	2.3	12.4	0.580	0.221	0.114																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	PCOS (n = 32)	Controls (n = 95)	P value																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Cardiovascular events																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Hospitalized due to MI 2008 [n (%)]	3 (9.4)	7 (7.4)	0.712																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Age at MI 2008 (yr) [mean (sd)]	73.7 (5.9)	64.0 (13.3)	NS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Hospitalized due to stroke 2008 [n (%)]	6 (18.8)	10 (10.5)	0.231																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Age at stroke 2008 (yr) [mean (sd)]	57.5 (14.2)	64.4 (11.3)	NS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
All CVD (MI and stroke) [n (%)]	9 (28.1)	16 (16.8) ^a	0.200																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Breast and reproductive tract malignancy																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Breast cancer 2008 [n (%)]	3 (9.4)	7 (7.4)	NS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Ovarian cancer 2008 (n)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Endometrial cancer 2008 (n)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Cervical cancer 2008 (n)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Vulvar cancer 2008 (n)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Mortality																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Deceased during follow-up [n (%)]	3 (9.4)	14 (14.7)	0.558																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Mean age at death (yr) [mean (sd)]	67.7 (8.5)	64.6 (7)	NS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Causes of death																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
MI (n)	1 ^b	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Mors subita in untreated aortic stenosis (n)	1	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Cerebral hemorrhage (n)	0	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Lung cancer (n)	1	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Pancreatic cancer (n)	0	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Breast cancer (n)	0	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Colon (n)	0	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Rectum (n)	0	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Myeloma (n)	0	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Progressive muscular dystrophy (n)	0	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Multiple sclerosis (n)	0	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Cirrhosis (n)	0	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Chronic obstructive pulmonary disease (n)	0	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Wang 2011b	Design Cohort study N = 1127	Aim of the study: To estimate whether women aged 19–32 who fulfilled National Institutes of Health (NIH) criteria for polycystic ovary	Determinants PCOS according to NIH criteria N = 53	Controls No PCOS N = 1074	Primary outcomes: Hypertension, diabetes and dyslipidemia Secondary outcomes:	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							

	syndrome (PCOS) would be at a higher risk for subsequent development of incident diabetes, dyslipidemia, and hypertension, and to estimate whether normal-weight women with PCOS would have the same degree of cardiovascular risk as overweight women with PCOS. Inclusion criteria - Cardia study - Age 18-30 years at baseling in 1985-1986 - Attended at the Year 15 examination - ≥ 1 ovary - Not pregnant - PCOS at ages 20–32: if they reported oligomenorrhea between 20–30 years of age and either reported hirsutism between 20–30 years of age or fulfilled criteria for biochemical hyperandrogenism at Year 2. Exclusion criteria - FSH >40mIU/ml - self-report of no menses within the last 12 months (Year 16) - OAC - Women who fulfilled criteria for PCOS at Year 16 only - Prevalent cases of		Follow up: 18 years	Baseline (Year 2) characteristics of the CWS cohort by PCOS classification at ages 20–32 <table><tr><th>Characteristics</th><th>No PCOS (n=1974)</th><th>PCOS (n=43)</th><th>p-value^a</th></tr><tr><td>Age, mean (SD), y</td><td>27.3 (3.6)</td><td>26.8 (3.7)</td><td>0.38</td></tr><tr><td>Race, No. (%)</td><td></td><td></td><td>0.001</td></tr><tr><td> Black</td><td>580 (54.0)</td><td>16 (30.2)</td><td></td></tr><tr><td> White</td><td>494 (46.0)</td><td>37 (69.8)</td><td></td></tr><tr><td>Maximally obtained education, No. (%)</td><td></td><td></td><td>0.10</td></tr><tr><td> ≤ High school</td><td>336 (31.5)</td><td>11 (20.8)</td><td></td></tr><tr><td> > High school</td><td>729 (68.5)</td><td>42 (79.3)</td><td></td></tr><tr><td>Body mass index, No. (%)</td><td></td><td></td><td>0.79</td></tr><tr><td> < 25 kg/m²</td><td>620 (58.2)</td><td>31 (58.5)</td><td></td></tr><tr><td> 25–30 kg/m²</td><td>235 (22.1)</td><td>10 (18.9)</td><td></td></tr><tr><td> >30 kg/m²</td><td>210 (19.7)</td><td>12 (22.6)</td><td></td></tr><tr><td>Waist circumference, mean (SD), cm</td><td>77.0 ± 12.5</td><td>78.5 ± 13.9</td><td>0.39</td></tr><tr><td>Physical activity, median (IQR), total exercise units</td><td>246 (125–408)</td><td>287 (186–447)</td><td>0.07</td></tr><tr><td>Alcohol abuse (≥7 drinks/week), No. (%)</td><td>104 (9.8)</td><td>4 (7.6)</td><td>0.59</td></tr><tr><td>Cigarette status, No. (%)</td><td>291 (27.1)</td><td>11 (21.2)</td><td>0.35</td></tr><tr><td>Parity, No. (%)</td><td></td><td></td><td>0.003</td></tr><tr><td> Nulliparous</td><td>606 (56.4)</td><td>41 (77.4)</td><td></td></tr><tr><td> Parous</td><td>468 (43.6)</td><td>12 (22.6)</td><td></td></tr><tr><td>≥1 first degree relative with diabetes, No. (%)^b</td><td>204 (19.0)</td><td>8 (15.1)</td><td>0.48</td></tr><tr><td>Fasting plasma glucose, mean (SD), mg/dL*</td><td>80.8 (15.2)</td><td>81.8 (8.9)</td><td>0.61</td></tr><tr><td>Fasting insulin, mean (SD), µu/mL*</td><td>11.0 (7.5)</td><td>13.4 (9.4)</td><td>0.02</td></tr><tr><td>LDL cholesterol, mean (SD), mg/dL</td><td>111.1 (32.0)</td><td>115.9 (35.4)</td><td>0.30</td></tr><tr><td>HDL cholesterol, mean (SD), mg/dL</td><td>58.1 (14.4)</td><td>56.3 (15.8)</td><td>0.40</td></tr><tr><td>Triglycerides, mean (SD), mg/dL</td><td>71.7 (40.0)</td><td>78.4 (45.9)</td><td>0.25</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg</td><td>104.3 (9.8)</td><td>101.6 (10.2)</td><td>0.05</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg</td><td>65.9 (9.4)</td><td>65.3 (9.4)</td><td>0.65</td></tr></table> Abbreviations: SD, standard deviation; IQR, interquartile range; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein ^aP-value calculated by χ^2 test for categorical variables; t-test or Wilcoxon rank sum test for continuous variables ^bData obtained at Year 0 Table 2 Baseline (Year 2) and cumulative incident cardiovascular risk factors in the CWS cohort based on PCOS classification at ages 20–32 <table><tr><th></th><th>No PCOS (n=1974)</th><th>PCOS (n=43)</th><th>χ^2</th><th>Model 1^b</th><th>Model 2^c</th></tr><tr><td colspan="6">Diabetes</td></tr><tr><td>Baseline Diabetes, No. (%)</td><td>28 (2.4)</td><td>1 (1.9)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cumulative Incident Diabetes, No. (%)</td><td>137 (13.1)</td><td>12 (23.1)</td><td>1100</td><td>2.4 (1.3–4.9)</td><td>1.6 (1.1–3.3)</td></tr><tr><td colspan="6">Dyslipidemia</td></tr><tr><td>Baseline Dyslipidemia, No. (%)</td><td>233 (20.1)</td><td>10 (18.9)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cumulative Incident Dyslipidemia, No. (%)</td><td>238 (27.7)</td><td>18 (41.9)</td><td>902</td><td>1.9 (1.0–3.6)</td><td>2.0 (1.0–3.9)</td></tr><tr><td colspan="6">Hypertension</td></tr><tr><td>Baseline Hypertension, No. (%)</td><td>31 (2.9)</td><td>1 (1.9)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cumulative Incident Hypertension, No. (%)</td><td>274 (26.1)</td><td>14 (26.9)</td><td>1085</td><td>1.7 (0.8–3.1)</td><td>1.8 (0.9–3.6)</td></tr></table> Diabetes: fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL or use of diabetic medications; Dyslipidemia: LDL cholesterol ≥ 160 mg/dL, HDL cholesterol < 40 mg/dL, triglycerides > 200 mg/dL, or use of cholesterol-lowering medications; Hypertension: blood pressure ≥ 140/90 mmHg or the use of antihypertensive medications. ^aSample size for logistic regression models for each outcome. ^bLogistic regression model adjusted for age, race, BMI, education, and parity obtained at Year 2, and family history of diabetes obtained at Year 0. Values represent odds ratio (95% confidence interval) of women with PCOS compared to women without PCOS. ^cLogistic regression model adjusted for the covariates in Model 1 plus BMI at Year 20.	Characteristics	No PCOS (n=1974)	PCOS (n=43)	p-value ^a	Age, mean (SD), y	27.3 (3.6)	26.8 (3.7)	0.38	Race, No. (%)			0.001	Black	580 (54.0)	16 (30.2)		White	494 (46.0)	37 (69.8)		Maximally obtained education, No. (%)			0.10	≤ High school	336 (31.5)	11 (20.8)		> High school	729 (68.5)	42 (79.3)		Body mass index, No. (%)			0.79	< 25 kg/m ²	620 (58.2)	31 (58.5)		25–30 kg/m ²	235 (22.1)	10 (18.9)		>30 kg/m ²	210 (19.7)	12 (22.6)		Waist circumference, mean (SD), cm	77.0 ± 12.5	78.5 ± 13.9	0.39	Physical activity, median (IQR), total exercise units	246 (125–408)	287 (186–447)	0.07	Alcohol abuse (≥7 drinks/week), No. (%)	104 (9.8)	4 (7.6)	0.59	Cigarette status, No. (%)	291 (27.1)	11 (21.2)	0.35	Parity, No. (%)			0.003	Nulliparous	606 (56.4)	41 (77.4)		Parous	468 (43.6)	12 (22.6)		≥1 first degree relative with diabetes, No. (%) ^b	204 (19.0)	8 (15.1)	0.48	Fasting plasma glucose, mean (SD), mg/dL*	80.8 (15.2)	81.8 (8.9)	0.61	Fasting insulin, mean (SD), µu/mL*	11.0 (7.5)	13.4 (9.4)	0.02	LDL cholesterol, mean (SD), mg/dL	111.1 (32.0)	115.9 (35.4)	0.30	HDL cholesterol, mean (SD), mg/dL	58.1 (14.4)	56.3 (15.8)	0.40	Triglycerides, mean (SD), mg/dL	71.7 (40.0)	78.4 (45.9)	0.25	Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg	104.3 (9.8)	101.6 (10.2)	0.05	Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg	65.9 (9.4)	65.3 (9.4)	0.65		No PCOS (n=1974)	PCOS (n=43)	χ^2	Model 1 ^b	Model 2 ^c	Diabetes						Baseline Diabetes, No. (%)	28 (2.4)	1 (1.9)				Cumulative Incident Diabetes, No. (%)	137 (13.1)	12 (23.1)	1100	2.4 (1.3–4.9)	1.6 (1.1–3.3)	Dyslipidemia						Baseline Dyslipidemia, No. (%)	233 (20.1)	10 (18.9)				Cumulative Incident Dyslipidemia, No. (%)	238 (27.7)	18 (41.9)	902	1.9 (1.0–3.6)	2.0 (1.0–3.9)	Hypertension						Baseline Hypertension, No. (%)	31 (2.9)	1 (1.9)				Cumulative Incident Hypertension, No. (%)	274 (26.1)	14 (26.9)	1085	1.7 (0.8–3.1)	1.8 (0.9–3.6)	Participants underwent a baseline exam and follow-up exams at Years 2, 5, 7, 10, 15, and 20 with retention rates of 91, 88, 81, 79, 74, and 72%, respectively. The CARDIA Women’s Study (CWS) is an ancillary study of women who attended an additional examination at Year 16; CWS was designed to examine the role of androgens and polycystic ovaries in the development of cardiovascular disease. The study sample included 1127 women present at both the Year 2 (ages 20–32) and Year 16 (ages 34–46) examinations. Diabetes was defined as a fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL or use of diabetic medications. Dyslipidemia was defined as LDL > 160 mg/dL, HDL < 40 mg/dL, triglycerides > 200 mg/dL, or use of cholesterol-lowering medications. Hypertension was defined as blood pressure ≥ 140/90 mmHg or the use of antihypertensive medications. Selective loss to follow up: Women were only included when present at both the Year 2 (ages 20-32) and Year 16 (ages 34-36) examinations. Identification confounders and correction in analysis: adjusted for age, race, BMI, education, and parity obtained at Year 2, and family history of diabetes obtained at Year 0. Funding: Supported by the National Heart, Lung and Blood Institute (N01-HC-95095, N01-HC-48047, N01-HC-48048, N-01-HC-48049, N01-HC-48050, N01-HC-05187, N01-HC-45205, N01-HC-45204, N01-HC-45134), as was the CARDIA Women’s Study (R01-HL-065611).
Characteristics	No PCOS (n=1974)	PCOS (n=43)	p-value ^a																																																																																																																																																																										
Age, mean (SD), y	27.3 (3.6)	26.8 (3.7)	0.38																																																																																																																																																																										
Race, No. (%)			0.001																																																																																																																																																																										
Black	580 (54.0)	16 (30.2)																																																																																																																																																																											
White	494 (46.0)	37 (69.8)																																																																																																																																																																											
Maximally obtained education, No. (%)			0.10																																																																																																																																																																										
≤ High school	336 (31.5)	11 (20.8)																																																																																																																																																																											
> High school	729 (68.5)	42 (79.3)																																																																																																																																																																											
Body mass index, No. (%)			0.79																																																																																																																																																																										
< 25 kg/m ²	620 (58.2)	31 (58.5)																																																																																																																																																																											
25–30 kg/m ²	235 (22.1)	10 (18.9)																																																																																																																																																																											
>30 kg/m ²	210 (19.7)	12 (22.6)																																																																																																																																																																											
Waist circumference, mean (SD), cm	77.0 ± 12.5	78.5 ± 13.9	0.39																																																																																																																																																																										
Physical activity, median (IQR), total exercise units	246 (125–408)	287 (186–447)	0.07																																																																																																																																																																										
Alcohol abuse (≥7 drinks/week), No. (%)	104 (9.8)	4 (7.6)	0.59																																																																																																																																																																										
Cigarette status, No. (%)	291 (27.1)	11 (21.2)	0.35																																																																																																																																																																										
Parity, No. (%)			0.003																																																																																																																																																																										
Nulliparous	606 (56.4)	41 (77.4)																																																																																																																																																																											
Parous	468 (43.6)	12 (22.6)																																																																																																																																																																											
≥1 first degree relative with diabetes, No. (%) ^b	204 (19.0)	8 (15.1)	0.48																																																																																																																																																																										
Fasting plasma glucose, mean (SD), mg/dL*	80.8 (15.2)	81.8 (8.9)	0.61																																																																																																																																																																										
Fasting insulin, mean (SD), µu/mL*	11.0 (7.5)	13.4 (9.4)	0.02																																																																																																																																																																										
LDL cholesterol, mean (SD), mg/dL	111.1 (32.0)	115.9 (35.4)	0.30																																																																																																																																																																										
HDL cholesterol, mean (SD), mg/dL	58.1 (14.4)	56.3 (15.8)	0.40																																																																																																																																																																										
Triglycerides, mean (SD), mg/dL	71.7 (40.0)	78.4 (45.9)	0.25																																																																																																																																																																										
Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg	104.3 (9.8)	101.6 (10.2)	0.05																																																																																																																																																																										
Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg	65.9 (9.4)	65.3 (9.4)	0.65																																																																																																																																																																										
	No PCOS (n=1974)	PCOS (n=43)	χ^2	Model 1 ^b	Model 2 ^c																																																																																																																																																																								
Diabetes																																																																																																																																																																													
Baseline Diabetes, No. (%)	28 (2.4)	1 (1.9)																																																																																																																																																																											
Cumulative Incident Diabetes, No. (%)	137 (13.1)	12 (23.1)	1100	2.4 (1.3–4.9)	1.6 (1.1–3.3)																																																																																																																																																																								
Dyslipidemia																																																																																																																																																																													
Baseline Dyslipidemia, No. (%)	233 (20.1)	10 (18.9)																																																																																																																																																																											
Cumulative Incident Dyslipidemia, No. (%)	238 (27.7)	18 (41.9)	902	1.9 (1.0–3.6)	2.0 (1.0–3.9)																																																																																																																																																																								
Hypertension																																																																																																																																																																													
Baseline Hypertension, No. (%)	31 (2.9)	1 (1.9)																																																																																																																																																																											
Cumulative Incident Hypertension, No. (%)	274 (26.1)	14 (26.9)	1085	1.7 (0.8–3.1)	1.8 (0.9–3.6)																																																																																																																																																																								

		diabetes, hypertension or dyslipidemia				Odds ratio (95% confidence interval) of cumulative incident diabetes and dyslipidemia according to baseline BMI (Year 2) and PCOS classification at ages 20–32 <table><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">Diabetes</th><th colspan="3">Dyslipidemia</th></tr><tr><th>n</th><th>Model 1^a</th><th>Model 2^b</th><th>n</th><th>Model 1</th><th>Model 2</th></tr></thead><tbody><tr><td>No PCOS, normal weight^c</td><td>618</td><td>1.0</td><td>1.0</td><td>551</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr><tr><td>No PCOS, overweight^d</td><td>428</td><td>2.0 (1.3–2.9)</td><td>1.4 (0.8–2.2)</td><td>320</td><td>1.7 (1.2–2.3)</td><td>0.9 (0.6–1.3)</td></tr><tr><td>PCOS, normal weight</td><td>51</td><td>3.1 (1.3–8.0)</td><td>3.2 (1.3–8.3)</td><td>28</td><td>1.9 (0.8–4.3)</td><td>2.0 (0.8–4.5)</td></tr><tr><td>PCOS, overweight</td><td>21</td><td>4.0 (1.5–11.0)</td><td>3.0 (1.5–6.6)</td><td>15</td><td>3.5 (1.2–9.8)</td><td>1.8 (0.6–5.4)</td></tr></tbody></table> ^aLogistic regression model adjusted for age, race, education, parity, and family history of diabetes at baseline. ^bLogistic regression model adjusted for the covariates in Model 1 plus BMI at Year 20 ^cNormal weight defined as BMI <25 kg/m² ^dOverweight defined as BMI ≥25 kg/m² Table 4 Odds ratio (95% confidence interval) of incident^a diabetes and dyslipidemia based on persistence of PCOS diagnosis within the CWS cohort <table><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Diabetes</th><th colspan="2">Dyslipidemia</th></tr><tr><th>n</th><th>Adjusted OR^b</th><th>n</th><th>Adjusted OR</th></tr></thead><tbody><tr><td>Never PCOS</td><td>620</td><td>1.0</td><td>441</td><td>1.0</td></tr><tr><td>Early PCOS</td><td>24</td><td>4.9 (0.9–25.4)</td><td>17</td><td>5.4 (1.6–18.7)</td></tr><tr><td>Persistent PCOS</td><td>11</td><td>7.2 (1.1–46.5)</td><td>7</td><td>2.1 (0.2–19.8)</td></tr></tbody></table> ^aNumber of new cases at Year 20 excluding the number of cases at Year 15 ^bLogistic regression model adjusted for age, race, BMI, education, and parity obtained at Year 15, and family history of diabetes obtained at Year 10.		Diabetes			Dyslipidemia			n	Model 1 ^a	Model 2 ^b	n	Model 1	Model 2	No PCOS, normal weight ^c	618	1.0	1.0	551	1.0	1.0	No PCOS, overweight ^d	428	2.0 (1.3–2.9)	1.4 (0.8–2.2)	320	1.7 (1.2–2.3)	0.9 (0.6–1.3)	PCOS, normal weight	51	3.1 (1.3–8.0)	3.2 (1.3–8.3)	28	1.9 (0.8–4.3)	2.0 (0.8–4.5)	PCOS, overweight	21	4.0 (1.5–11.0)	3.0 (1.5–6.6)	15	3.5 (1.2–9.8)	1.8 (0.6–5.4)		Diabetes		Dyslipidemia		n	Adjusted OR ^b	n	Adjusted OR	Never PCOS	620	1.0	441	1.0	Early PCOS	24	4.9 (0.9–25.4)	17	5.4 (1.6–18.7)	Persistent PCOS	11	7.2 (1.1–46.5)	7	2.1 (0.2–19.8)																																																																																																																																																									
	Diabetes			Dyslipidemia																																																																																																																																																																																																																												
	n	Model 1 ^a	Model 2 ^b	n	Model 1	Model 2																																																																																																																																																																																																																										
No PCOS, normal weight ^c	618	1.0	1.0	551	1.0	1.0																																																																																																																																																																																																																										
No PCOS, overweight ^d	428	2.0 (1.3–2.9)	1.4 (0.8–2.2)	320	1.7 (1.2–2.3)	0.9 (0.6–1.3)																																																																																																																																																																																																																										
PCOS, normal weight	51	3.1 (1.3–8.0)	3.2 (1.3–8.3)	28	1.9 (0.8–4.3)	2.0 (0.8–4.5)																																																																																																																																																																																																																										
PCOS, overweight	21	4.0 (1.5–11.0)	3.0 (1.5–6.6)	15	3.5 (1.2–9.8)	1.8 (0.6–5.4)																																																																																																																																																																																																																										
	Diabetes		Dyslipidemia																																																																																																																																																																																																																													
	n	Adjusted OR ^b	n	Adjusted OR																																																																																																																																																																																																																												
Never PCOS	620	1.0	441	1.0																																																																																																																																																																																																																												
Early PCOS	24	4.9 (0.9–25.4)	17	5.4 (1.6–18.7)																																																																																																																																																																																																																												
Persistent PCOS	11	7.2 (1.1–46.5)	7	2.1 (0.2–19.8)																																																																																																																																																																																																																												
Wiltgen 2010	Design Case-control N =	Aim of the study: to compare clinical, hormonal, and metabolic variables in women with classic polycystic ovary syndrome (PCOS), in ovulatory women presenting hirsutism, normal androgen levels, and polycystic ovaries (HpPCO), and in a group with isolated hirsutism (IH) presenting with normal ovaries and androgen levels. Inclusion criteria - outpatients aged 14–35 years and consulting for hirsutism at the Gynecological Endocrinology Unit at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil - PCOS according	Determinants PCOS according NIH and R'dam criteria N = 195	Controls No PCOS N = 25	Primary outcomes: Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: TABLE 1 Clinical, hormonal, and metabolic features of patients with PCOS, ovulatory H+PCO phenotype, isolated hirsutism, and normal nonhirsute, ovulatory controls. <table><thead><tr><th>Parameter</th><th>PCOS (n = 195)</th><th>H+PCO phenotype (n = 40)</th><th>Isolated hirsutism (n = 68)</th><th>Controls (n = 25)</th><th>P value</th><th>P value (BMI adjusted)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (y)</td><td>22.31 ± 6.7^a</td><td>25.89 ± 7.56^b</td><td>24.73 ± 8.35^{a,b}</td><td>29.68 ± 4.28^b</td><td><.001</td><td>—</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)</td><td>31.06 ± 7.98^a</td><td>26.96 ± 6.38^a</td><td>26.91 ± 7.48^a</td><td>26.97 ± 5.64^a</td><td><.001</td><td>—</td></tr><tr><td>Waist circumference (cm)</td><td>93.79 ± 18.81^a</td><td>83.42 ± 13.37^a</td><td>84.07 ± 16.92^a</td><td>79.83 ± 8.37^a</td><td><.001</td><td>.019</td></tr><tr><td>SBP (mm Hg)</td><td>123.09 ± 16.92^a</td><td>114.73 ± 21.02^a</td><td>116.33 ± 15.30^a</td><td>115.21 ± 9.51^a</td><td>.002</td><td>.24</td></tr><tr><td>DBP (mm Hg)</td><td>78.9 ± 12.29^a</td><td>73.48 ± 12.84^a</td><td>74.22 ± 13.10^a</td><td>73.6 ± 8.27^{a,b}</td><td>.005</td><td>.41</td></tr><tr><td>Fasting glucose (mg/dL)</td><td>90.52 ± 21.42</td><td>84.58 ± 10.66</td><td>86.79 ± 11.86</td><td>88.67 ± 8.19</td><td>.09</td><td>—</td></tr><tr><td>Glucose 120 (mg/dL)</td><td>119.56 ± 48.21^a</td><td>100.82 ± 26.98^a</td><td>97.73 ± 26.72^a</td><td>90.25 ± 16.9^a</td><td>.001</td><td>.017</td></tr><tr><td>Total cholesterol (mg/dL)</td><td>182.4 ± 43.79^a</td><td>162.8 ± 27.47^a</td><td>177.52 ± 32.62^{a,b}</td><td>165.28 ± 36.82^{a,b}</td><td>.009</td><td>.12</td></tr><tr><td>HDL-C (mg/dL)</td><td>48.43 ± 11.18^a</td><td>53.6 ± 11.28^a</td><td>52.38 ± 11.85^{a,b}</td><td>54.96 ± 13.71^{a,b}</td><td>.002</td><td>.15</td></tr><tr><td>LDL-C (mg/dL)</td><td>110.15 ± 37.28^a</td><td>93.68 ± 24.39^a</td><td>108.5 ± 29.36^{a,b}</td><td>95.5 ± 31.49^{a,b}</td><td>.011</td><td>.09</td></tr><tr><td>Triglycerides (mg/dL)</td><td>99.5 (67.25–142)^a</td><td>68 (52–96.5)^b</td><td>70.5 (51.5–93.2)^b</td><td>60 (42–93)^b</td><td><.001</td><td><.001</td></tr><tr><td>HOMA index</td><td>4.53 (2.64–7.77)^a</td><td>2.64 (1.48–4.02)^a</td><td>2.86 (1.57–4.52)^a</td><td>2.14 (1.42–3.09)^b</td><td><.001</td><td><.001</td></tr><tr><td>LAP index</td><td>53.7 (22.3–102.7)^a</td><td>23.4 (13.5–37.84)^a</td><td>23.1 (11.4–41.9)^a</td><td>20.89 (11.37–38.06)^a</td><td><.001</td><td>.07</td></tr><tr><td>Type 2 DM (%)</td><td>3.6</td><td>2.3</td><td>1.4</td><td>0</td><td>NS</td><td>—</td></tr><tr><td>Impaired glucose tolerance^c (%)</td><td>11.3</td><td>2.2</td><td>7.3</td><td>0</td><td>NS</td><td>—</td></tr><tr><td>Metabolic syndrome^a (%)</td><td>31.3^a</td><td>11.9^b</td><td>9.0^b</td><td>0^b</td><td><.001</td><td>—</td></tr><tr><td>Metabolic syndrome^a ow/obese (%)</td><td>42.9^a</td><td>20.8^b</td><td>18.8^b</td><td>0^b</td><td><.04</td><td>—</td></tr><tr><td>Waist circumference ≥88 cm (%)</td><td>59.9^a</td><td>33.3^b</td><td>34.3^b</td><td>16^b</td><td><.001</td><td>—</td></tr><tr><td>BP ≥130/≥85 mm Hg (%)</td><td>40.2^a</td><td>28.9^{a,b}</td><td>20.3^a</td><td>13.0^b</td><td>.003</td><td>—</td></tr><tr><td>HDL-C <50 mg/dL (%)</td><td>58.8^a</td><td>35.3^b</td><td>40.3^b</td><td>32^a</td><td><.001</td><td>—</td></tr><tr><td>Triglycerides ≥150 mg/dL (%)</td><td>22.9^a</td><td>6.8^b</td><td>7.4^b</td><td>8.0^a</td><td>.003</td><td>—</td></tr><tr><td>Fasting glucose ≥110 mg/dL (%)</td><td>6.8</td><td>2.2</td><td>4.4</td><td>0</td><td>.354</td><td>—</td></tr><tr><td>Ferriman-Gallwey score</td><td>13 (9–18)^a</td><td>13 (11–15.5)^a</td><td>13 (10–17)^a</td><td>2 (0–5)^b</td><td><.001</td><td>—</td></tr><tr><td>FAI</td><td>15.64 (8.5–22.87)^a</td><td>6.06 (3.64–8.81)^b</td><td>6.93 (3.82–9.84)^b</td><td>4.03 (3.47–4.66)^b</td><td><.001</td><td><.001</td></tr><tr><td>Total T (nmol/L)</td><td>1 (0.73–1.26)^a</td><td>0.6 (0.4–0.83)^b</td><td>0.63 (0.46–0.83)^b</td><td>0.6 (0.46–0.69)^b</td><td><.001</td><td><.001</td></tr><tr><td>SHBG (nmol/L)</td><td>22.5 (15.2–32.9)^a</td><td>32.9 (22.7–48.3)^a</td><td>34.1 (25.1–45.09)^a</td><td>46.81 (37.0–61.6)^a</td><td><.001</td><td><.001</td></tr><tr><td>DHEAS (μg/dL)</td><td>208.3 (135.5–278.5)^a</td><td>250.5 (134.7–360.7)^a</td><td>199 (128.7–253.4)^a</td><td>147 (97.1–176.9)^a</td><td><.001</td><td><.001</td></tr><tr><td>17-OHP (ng/mL)</td><td>1.16 (0.77–1.7)^a</td><td>0.97 (0.56–1.52)^a</td><td>0.75 (0.54–1.3)^a</td><td>0.77 (0.47–1.23)^a</td><td><.001</td><td><.001</td></tr><tr><td>P (ng/mL)</td><td>0.68 (0.47–1.34)^a</td><td>11.57 (7.28–14.12)^a</td><td>10.22 (5.88–13.08)^a</td><td>13.45 (8.47–17.41)^a</td><td><.001</td><td>—</td></tr><tr><td>Ovarian volume (cm³)</td><td>10.12 (7.41–14)^a</td><td>11.32 (9.6–13.45)^a</td><td>6.67 (5.41–7.84)^a</td><td>8.18 (6.43–10.54)^a</td><td><.001</td><td><.001</td></tr></tbody></table> Note: Values are expressed as mean ± SD or median (25–75 interquartile range). PCOS = hyperandrogenism plus ovarian dysfunction (anovulation with or without polycystic ovaries); H = hirsutism; PCO = polycystic ovaries; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; DM = diabetes mellitus; NS = nonsignificant; BP = blood pressure; SHBG = sex hormone-binding globulin; 17-OHP = 17α-hydroxyprogesterone. ^{a,b,c} Statistical difference by ANOVA and Bonferroni tests. ^d Impaired glucose tolerance was determined by glucose levels between 140 and 200 mg/mL 120 minutes after oral glucose load, as defined by the World Health Organization (27). ^e Metabolic syndrome was defined in accordance with National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria (28). ow/obese indicates overweight and obese patients only. Wiltgen. Correspondence. Fertil Steril 2010.	Parameter	PCOS (n = 195)	H+PCO phenotype (n = 40)	Isolated hirsutism (n = 68)	Controls (n = 25)	P value	P value (BMI adjusted)	Age (y)	22.31 ± 6.7 ^a	25.89 ± 7.56 ^b	24.73 ± 8.35 ^{a,b}	29.68 ± 4.28 ^b	<.001	—	BMI (kg/m ²)	31.06 ± 7.98 ^a	26.96 ± 6.38 ^a	26.91 ± 7.48 ^a	26.97 ± 5.64 ^a	<.001	—	Waist circumference (cm)	93.79 ± 18.81 ^a	83.42 ± 13.37 ^a	84.07 ± 16.92 ^a	79.83 ± 8.37 ^a	<.001	.019	SBP (mm Hg)	123.09 ± 16.92 ^a	114.73 ± 21.02 ^a	116.33 ± 15.30 ^a	115.21 ± 9.51 ^a	.002	.24	DBP (mm Hg)	78.9 ± 12.29 ^a	73.48 ± 12.84 ^a	74.22 ± 13.10 ^a	73.6 ± 8.27 ^{a,b}	.005	.41	Fasting glucose (mg/dL)	90.52 ± 21.42	84.58 ± 10.66	86.79 ± 11.86	88.67 ± 8.19	.09	—	Glucose 120 (mg/dL)	119.56 ± 48.21 ^a	100.82 ± 26.98 ^a	97.73 ± 26.72 ^a	90.25 ± 16.9 ^a	.001	.017	Total cholesterol (mg/dL)	182.4 ± 43.79 ^a	162.8 ± 27.47 ^a	177.52 ± 32.62 ^{a,b}	165.28 ± 36.82 ^{a,b}	.009	.12	HDL-C (mg/dL)	48.43 ± 11.18 ^a	53.6 ± 11.28 ^a	52.38 ± 11.85 ^{a,b}	54.96 ± 13.71 ^{a,b}	.002	.15	LDL-C (mg/dL)	110.15 ± 37.28 ^a	93.68 ± 24.39 ^a	108.5 ± 29.36 ^{a,b}	95.5 ± 31.49 ^{a,b}	.011	.09	Triglycerides (mg/dL)	99.5 (67.25–142) ^a	68 (52–96.5) ^b	70.5 (51.5–93.2) ^b	60 (42–93) ^b	<.001	<.001	HOMA index	4.53 (2.64–7.77) ^a	2.64 (1.48–4.02) ^a	2.86 (1.57–4.52) ^a	2.14 (1.42–3.09) ^b	<.001	<.001	LAP index	53.7 (22.3–102.7) ^a	23.4 (13.5–37.84) ^a	23.1 (11.4–41.9) ^a	20.89 (11.37–38.06) ^a	<.001	.07	Type 2 DM (%)	3.6	2.3	1.4	0	NS	—	Impaired glucose tolerance ^c (%)	11.3	2.2	7.3	0	NS	—	Metabolic syndrome ^a (%)	31.3 ^a	11.9 ^b	9.0 ^b	0 ^b	<.001	—	Metabolic syndrome ^a ow/obese (%)	42.9 ^a	20.8 ^b	18.8 ^b	0 ^b	<.04	—	Waist circumference ≥88 cm (%)	59.9 ^a	33.3 ^b	34.3 ^b	16 ^b	<.001	—	BP ≥130/≥85 mm Hg (%)	40.2 ^a	28.9 ^{a,b}	20.3 ^a	13.0 ^b	.003	—	HDL-C <50 mg/dL (%)	58.8 ^a	35.3 ^b	40.3 ^b	32 ^a	<.001	—	Triglycerides ≥150 mg/dL (%)	22.9 ^a	6.8 ^b	7.4 ^b	8.0 ^a	.003	—	Fasting glucose ≥110 mg/dL (%)	6.8	2.2	4.4	0	.354	—	Ferriman-Gallwey score	13 (9–18) ^a	13 (11–15.5) ^a	13 (10–17) ^a	2 (0–5) ^b	<.001	—	FAI	15.64 (8.5–22.87) ^a	6.06 (3.64–8.81) ^b	6.93 (3.82–9.84) ^b	4.03 (3.47–4.66) ^b	<.001	<.001	Total T (nmol/L)	1 (0.73–1.26) ^a	0.6 (0.4–0.83) ^b	0.63 (0.46–0.83) ^b	0.6 (0.46–0.69) ^b	<.001	<.001	SHBG (nmol/L)	22.5 (15.2–32.9) ^a	32.9 (22.7–48.3) ^a	34.1 (25.1–45.09) ^a	46.81 (37.0–61.6) ^a	<.001	<.001	DHEAS (μg/dL)	208.3 (135.5–278.5) ^a	250.5 (134.7–360.7) ^a	199 (128.7–253.4) ^a	147 (97.1–176.9) ^a	<.001	<.001	17-OHP (ng/mL)	1.16 (0.77–1.7) ^a	0.97 (0.56–1.52) ^a	0.75 (0.54–1.3) ^a	0.77 (0.47–1.23) ^a	<.001	<.001	P (ng/mL)	0.68 (0.47–1.34) ^a	11.57 (7.28–14.12) ^a	10.22 (5.88–13.08) ^a	13.45 (8.47–17.41) ^a	<.001	—	Ovarian volume (cm ³)	10.12 (7.41–14) ^a	11.32 (9.6–13.45) ^a	6.67 (5.41–7.84) ^a	8.18 (6.43–10.54) ^a	<.001	<.001	Clearly defined groups: Yes, but not clear where PCOS- and control women were recruited Selection bias: Possible, see ‘clearly defined groups’ Method of assessing the outcome appropriately: The biochemical and ultrasound evaluation were made between days 2 and 10 of the menstrual cycle (and on days 21–24 for P levels) or on any day if the patient was amenorrheic. After an overnight fast, blood samples were drawn from an antecubital vein for biochemical determinations and oral glucose tolerance test. All samples were obtained between 8 AM and 10 AM. Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: Yes, BMI Funding: Not reported
Parameter	PCOS (n = 195)	H+PCO phenotype (n = 40)	Isolated hirsutism (n = 68)	Controls (n = 25)	P value	P value (BMI adjusted)																																																																																																																																																																																																																										
Age (y)	22.31 ± 6.7 ^a	25.89 ± 7.56 ^b	24.73 ± 8.35 ^{a,b}	29.68 ± 4.28 ^b	<.001	—																																																																																																																																																																																																																										
BMI (kg/m ²)	31.06 ± 7.98 ^a	26.96 ± 6.38 ^a	26.91 ± 7.48 ^a	26.97 ± 5.64 ^a	<.001	—																																																																																																																																																																																																																										
Waist circumference (cm)	93.79 ± 18.81 ^a	83.42 ± 13.37 ^a	84.07 ± 16.92 ^a	79.83 ± 8.37 ^a	<.001	.019																																																																																																																																																																																																																										
SBP (mm Hg)	123.09 ± 16.92 ^a	114.73 ± 21.02 ^a	116.33 ± 15.30 ^a	115.21 ± 9.51 ^a	.002	.24																																																																																																																																																																																																																										
DBP (mm Hg)	78.9 ± 12.29 ^a	73.48 ± 12.84 ^a	74.22 ± 13.10 ^a	73.6 ± 8.27 ^{a,b}	.005	.41																																																																																																																																																																																																																										
Fasting glucose (mg/dL)	90.52 ± 21.42	84.58 ± 10.66	86.79 ± 11.86	88.67 ± 8.19	.09	—																																																																																																																																																																																																																										
Glucose 120 (mg/dL)	119.56 ± 48.21 ^a	100.82 ± 26.98 ^a	97.73 ± 26.72 ^a	90.25 ± 16.9 ^a	.001	.017																																																																																																																																																																																																																										
Total cholesterol (mg/dL)	182.4 ± 43.79 ^a	162.8 ± 27.47 ^a	177.52 ± 32.62 ^{a,b}	165.28 ± 36.82 ^{a,b}	.009	.12																																																																																																																																																																																																																										
HDL-C (mg/dL)	48.43 ± 11.18 ^a	53.6 ± 11.28 ^a	52.38 ± 11.85 ^{a,b}	54.96 ± 13.71 ^{a,b}	.002	.15																																																																																																																																																																																																																										
LDL-C (mg/dL)	110.15 ± 37.28 ^a	93.68 ± 24.39 ^a	108.5 ± 29.36 ^{a,b}	95.5 ± 31.49 ^{a,b}	.011	.09																																																																																																																																																																																																																										
Triglycerides (mg/dL)	99.5 (67.25–142) ^a	68 (52–96.5) ^b	70.5 (51.5–93.2) ^b	60 (42–93) ^b	<.001	<.001																																																																																																																																																																																																																										
HOMA index	4.53 (2.64–7.77) ^a	2.64 (1.48–4.02) ^a	2.86 (1.57–4.52) ^a	2.14 (1.42–3.09) ^b	<.001	<.001																																																																																																																																																																																																																										
LAP index	53.7 (22.3–102.7) ^a	23.4 (13.5–37.84) ^a	23.1 (11.4–41.9) ^a	20.89 (11.37–38.06) ^a	<.001	.07																																																																																																																																																																																																																										
Type 2 DM (%)	3.6	2.3	1.4	0	NS	—																																																																																																																																																																																																																										
Impaired glucose tolerance ^c (%)	11.3	2.2	7.3	0	NS	—																																																																																																																																																																																																																										
Metabolic syndrome ^a (%)	31.3 ^a	11.9 ^b	9.0 ^b	0 ^b	<.001	—																																																																																																																																																																																																																										
Metabolic syndrome ^a ow/obese (%)	42.9 ^a	20.8 ^b	18.8 ^b	0 ^b	<.04	—																																																																																																																																																																																																																										
Waist circumference ≥88 cm (%)	59.9 ^a	33.3 ^b	34.3 ^b	16 ^b	<.001	—																																																																																																																																																																																																																										
BP ≥130/≥85 mm Hg (%)	40.2 ^a	28.9 ^{a,b}	20.3 ^a	13.0 ^b	.003	—																																																																																																																																																																																																																										
HDL-C <50 mg/dL (%)	58.8 ^a	35.3 ^b	40.3 ^b	32 ^a	<.001	—																																																																																																																																																																																																																										
Triglycerides ≥150 mg/dL (%)	22.9 ^a	6.8 ^b	7.4 ^b	8.0 ^a	.003	—																																																																																																																																																																																																																										
Fasting glucose ≥110 mg/dL (%)	6.8	2.2	4.4	0	.354	—																																																																																																																																																																																																																										
Ferriman-Gallwey score	13 (9–18) ^a	13 (11–15.5) ^a	13 (10–17) ^a	2 (0–5) ^b	<.001	—																																																																																																																																																																																																																										
FAI	15.64 (8.5–22.87) ^a	6.06 (3.64–8.81) ^b	6.93 (3.82–9.84) ^b	4.03 (3.47–4.66) ^b	<.001	<.001																																																																																																																																																																																																																										
Total T (nmol/L)	1 (0.73–1.26) ^a	0.6 (0.4–0.83) ^b	0.63 (0.46–0.83) ^b	0.6 (0.46–0.69) ^b	<.001	<.001																																																																																																																																																																																																																										
SHBG (nmol/L)	22.5 (15.2–32.9) ^a	32.9 (22.7–48.3) ^a	34.1 (25.1–45.09) ^a	46.81 (37.0–61.6) ^a	<.001	<.001																																																																																																																																																																																																																										
DHEAS (μg/dL)	208.3 (135.5–278.5) ^a	250.5 (134.7–360.7) ^a	199 (128.7–253.4) ^a	147 (97.1–176.9) ^a	<.001	<.001																																																																																																																																																																																																																										
17-OHP (ng/mL)	1.16 (0.77–1.7) ^a	0.97 (0.56–1.52) ^a	0.75 (0.54–1.3) ^a	0.77 (0.47–1.23) ^a	<.001	<.001																																																																																																																																																																																																																										
P (ng/mL)	0.68 (0.47–1.34) ^a	11.57 (7.28–14.12) ^a	10.22 (5.88–13.08) ^a	13.45 (8.47–17.41) ^a	<.001	—																																																																																																																																																																																																																										
Ovarian volume (cm ³)	10.12 (7.41–14) ^a	11.32 (9.6–13.45) ^a	6.67 (5.41–7.84) ^a	8.18 (6.43–10.54) ^a	<.001	<.001																																																																																																																																																																																																																										

		NIH and R'dam criteria - Controls: women in the same age range, with regular and proven ovulatory cycles (luteal-phase P >3.8 ng/mL) - None of the subjects or controls had received oral contraceptives, progestins, antiandrogens, antihypertensive, insulin-sensitizing, or weight-control drugs for at least 3 months before the study Exclusion criteria other hyperandrogenic disorders (nonclassic congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, androgen-secreting neoplasms), thyroid disorders, or hyperprolactinemia					
--	--	---	--	--	--	--	--

4.3 POI

Reference	Study type	Characteristics	Determinant (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																																																																																																																																																																													
Baba, 2010	Design Prospective population based cohort N total = 2215	Aim of the study To investigate the relationship between age at menopause and stroke incidence in a large group of Japanese women. Inclusion criteria Baseline data were obtained between April 1992 and July 1995. Potential participants were all residents aged between 40 and 69 years in eight communities; those aged between 20 and 69 years in one; those 35 years or older (no upper limit) in one; and those 20 years or older (no upper limit) in the other communities. Exclusion criteria History of stroke (n=48) Jichi Medical School Cohort study	Intervention: Age at natural menopause < 40 years N = 44	Controls Age at menopause 50-54 years N = 2171	Primary outcomes: Incidence of all strokes and stroke subtypes Secondary outcomes: Follow up: 10.8 (2.2) years	Primary outcomes: Age between 36 and 89 years. A total of 185 (3.9%) strokes were recorded. TABLE 1. Baseline characteristics by age at menopause <table><tr><th></th><th colspan="5">Age at menopause</th><th></th></tr><tr><th></th><th><40 y</th><th>40-44 y</th><th>45-49 y</th><th>50-54 y</th><th>≥55 y</th><th>P</th></tr><tr><td>n (%)</td><td>237 (5)</td><td>481 (10)</td><td>1,660 (35)</td><td>2,171 (45)</td><td>241 (5)</td><td></td></tr><tr><td>Age at baseline data collection, y</td><td>56.3 (9.8)</td><td>60.1 (7.7)</td><td>61.0 (6.7)</td><td>61.6 (6.0)</td><td>62.9 (4.7)</td><td><0.001*</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure, 10 mm Hg</td><td>12.9 (2.1)</td><td>13.0 (2.1)</td><td>13.1 (2.1)</td><td>13.3 (2.1)</td><td>13.4 (1.9)</td><td><0.001*</td></tr><tr><td>Total cholesterol, mg/dL</td><td>200.4 (34.7)</td><td>202.1 (35.6)</td><td>202.5 (33.0)</td><td>205.1 (32.5)</td><td>208.7 (35.1)</td><td><0.001*</td></tr><tr><td>High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL</td><td>50.6 (11.5)</td><td>52.1 (12.5)</td><td>52.2 (12.3)</td><td>52.4 (12.8)</td><td>51.7 (12.8)</td><td>0.312*</td></tr><tr><td>Body mass index, kg/m²</td><td>23.7 (3.7)</td><td>23.3 (3.2)</td><td>23.2 (3.2)</td><td>23.3 (3.1)</td><td>23.9 (3.3)</td><td>0.020*</td></tr><tr><td>Age at stroke incidence, y</td><td>70.0 (9.0)</td><td>72.9 (7.2)</td><td>71.3 (7.6)</td><td>70.9 (7.8)</td><td>71.4 (5.2)</td><td><0.001*</td></tr><tr><td>Duration from menopause to stroke incidence, y</td><td>32.6 (9.1)</td><td>31.6 (7.5)</td><td>24.7 (7.8)</td><td>19.8 (8.1)</td><td>13.9 (7.4)</td><td><0.001*</td></tr><tr><td>Current smokers</td><td>6.3</td><td>4.6</td><td>4.3</td><td>3.0</td><td>2.5</td><td>0.023*</td></tr><tr><td>Type of menopause</td><td>20.7</td><td>20.4</td><td>18.3</td><td>19.8</td><td>21.2</td><td>0.628*</td></tr><tr><td>Natural</td><td>18.6</td><td>56.3</td><td>82.4</td><td>90.4</td><td>92.1</td><td></td></tr><tr><td>Surgical</td><td>77.6</td><td>39.9</td><td>12.5</td><td>3.3</td><td>2.1</td><td></td></tr><tr><td>No answer</td><td>3.8</td><td>3.7</td><td>5.1</td><td>6.3</td><td>5.8</td><td></td></tr></table> Data are shown as mean (SD) for quantitative data and proportion in percentage for qualitative data. *Kruskal-Wallis test. *χ² test (df = 4). TABLE 2. Association between age at menopause and incidence of all strokes by type of menopause: crude incidence rate and adjusted HRs <table><tr><th>Type of menopause</th><th>Age at menopause, y</th><th>Number of all strokes per total (%)</th><th>Crude incidence rate^a</th><th>HR-age (95% CI)</th><th>HR-all (95% CI)</th></tr><tr><td>All</td><td><40</td><td>10/237 (4.2)</td><td>3.9</td><td>1.73 (0.89-3.34)</td><td>1.56 (0.78-3.12)</td></tr><tr><td></td><td>40-44</td><td>24/481 (5.0)</td><td>4.7</td><td>1.60 (1.01-2.54)</td><td>1.59 (1.00-2.51)</td></tr><tr><td></td><td>45-49</td><td>68/1,660 (4.1)</td><td>3.8</td><td>1.26 (0.91-1.75)</td><td>1.28 (0.92-1.78)</td></tr><tr><td></td><td>50-54</td><td>76/2,171 (3.5)</td><td>3.2</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td></td><td>≥55</td><td>7/241 (2.9)</td><td>2.7</td><td>0.81 (0.37-1.75)</td><td>0.83 (0.38-1.81)</td></tr><tr><td>Natural</td><td><40</td><td>1/44 (2.3)</td><td>2.3</td><td>0.74 (0.10-5.31)</td><td>0.51 (0.07-3.78)</td></tr><tr><td></td><td>40-44</td><td>13/271 (4.8)</td><td>4.5</td><td>1.34 (0.74-2.42)</td><td>1.23 (0.68-2.24)</td></tr><tr><td></td><td>45-49</td><td>54/1,368 (3.9)</td><td>3.7</td><td>1.21 (0.84-1.72)</td><td>1.22 (0.85-1.75)</td></tr><tr><td></td><td>50-54</td><td>69/1,963 (3.5)</td><td>3.3</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td></td><td>≥55</td><td>5/222 (2.3)</td><td>2.1</td><td>0.65 (0.26-1.62)</td><td>0.67 (0.27-1.67)</td></tr></table> HR-age represents HRs adjusted for age. HR-all represents HRs adjusted for age, systolic blood pressure (10 mm Hg), total cholesterol, body mass index, smoking habits, and alcohol drinking habits. HR, hazard ratio. ^aPer 100,000 person-years. TABLE 3. Association between age at menopause and incidence of cerebral infarctions by type of menopause: crude incidence rate and adjusted HRs <table><tr><th>Type of menopause</th><th>Age at menopause, y</th><th>Number of cerebral infarctions per total (%)</th><th>Crude incidence rate^a</th><th>HR-age (95% CI)</th><th>HR-all (95% CI)</th></tr><tr><td>All</td><td><40</td><td>9/237 (3.8)</td><td>3.5</td><td>2.73 (1.33-5.59)</td><td>2.57 (1.20-5.49)</td></tr><tr><td></td><td>40-44</td><td>13/481 (2.7)</td><td>2.5</td><td>1.50 (0.81-2.79)</td><td>1.49 (0.80-2.78)</td></tr><tr><td></td><td>45-49</td><td>33/1,660 (2.0)</td><td>1.9</td><td>1.04 (0.66-1.63)</td><td>1.06 (0.67-1.68)</td></tr><tr><td></td><td>50-54</td><td>45/2,171 (2.1)</td><td>1.9</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td></td><td>≥55</td><td>5/241 (2.1)</td><td>1.9</td><td>1.00 (0.40-2.52)</td><td>1.08 (0.43-2.74)</td></tr><tr><td>Natural</td><td><40</td><td>1/44 (2.3)</td><td>2.3</td><td>1.23 (0.17-8.93)</td><td>0.94 (0.12-7.07)</td></tr><tr><td></td><td>40-44</td><td>8/271 (3.0)</td><td>2.8</td><td>1.39 (0.65-2.96)</td><td>1.31 (0.63-2.82)</td></tr><tr><td></td><td>45-49</td><td>27/1,368 (2.0)</td><td>1.8</td><td>1.04 (0.64-1.69)</td><td>1.03 (0.62-1.70)</td></tr><tr><td></td><td>50-54</td><td>41/1,963 (2.1)</td><td>1.9</td><td>1.00 (reference)</td><td>1.00 (reference)</td></tr><tr><td></td><td>≥55</td><td>3/222 (1.4)</td><td>1.3</td><td>0.70 (0.22-2.25)</td><td>0.76 (0.23-2.46)</td></tr></table>		Age at menopause							<40 y	40-44 y	45-49 y	50-54 y	≥55 y	P	n (%)	237 (5)	481 (10)	1,660 (35)	2,171 (45)	241 (5)		Age at baseline data collection, y	56.3 (9.8)	60.1 (7.7)	61.0 (6.7)	61.6 (6.0)	62.9 (4.7)	<0.001*	Systolic blood pressure, 10 mm Hg	12.9 (2.1)	13.0 (2.1)	13.1 (2.1)	13.3 (2.1)	13.4 (1.9)	<0.001*	Total cholesterol, mg/dL	200.4 (34.7)	202.1 (35.6)	202.5 (33.0)	205.1 (32.5)	208.7 (35.1)	<0.001*	High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	50.6 (11.5)	52.1 (12.5)	52.2 (12.3)	52.4 (12.8)	51.7 (12.8)	0.312*	Body mass index, kg/m ²	23.7 (3.7)	23.3 (3.2)	23.2 (3.2)	23.3 (3.1)	23.9 (3.3)	0.020*	Age at stroke incidence, y	70.0 (9.0)	72.9 (7.2)	71.3 (7.6)	70.9 (7.8)	71.4 (5.2)	<0.001*	Duration from menopause to stroke incidence, y	32.6 (9.1)	31.6 (7.5)	24.7 (7.8)	19.8 (8.1)	13.9 (7.4)	<0.001*	Current smokers	6.3	4.6	4.3	3.0	2.5	0.023*	Type of menopause	20.7	20.4	18.3	19.8	21.2	0.628*	Natural	18.6	56.3	82.4	90.4	92.1		Surgical	77.6	39.9	12.5	3.3	2.1		No answer	3.8	3.7	5.1	6.3	5.8		Type of menopause	Age at menopause, y	Number of all strokes per total (%)	Crude incidence rate ^a	HR-age (95% CI)	HR-all (95% CI)	All	<40	10/237 (4.2)	3.9	1.73 (0.89-3.34)	1.56 (0.78-3.12)		40-44	24/481 (5.0)	4.7	1.60 (1.01-2.54)	1.59 (1.00-2.51)		45-49	68/1,660 (4.1)	3.8	1.26 (0.91-1.75)	1.28 (0.92-1.78)		50-54	76/2,171 (3.5)	3.2	1.00 (reference)	1.00 (reference)		≥55	7/241 (2.9)	2.7	0.81 (0.37-1.75)	0.83 (0.38-1.81)	Natural	<40	1/44 (2.3)	2.3	0.74 (0.10-5.31)	0.51 (0.07-3.78)		40-44	13/271 (4.8)	4.5	1.34 (0.74-2.42)	1.23 (0.68-2.24)		45-49	54/1,368 (3.9)	3.7	1.21 (0.84-1.72)	1.22 (0.85-1.75)		50-54	69/1,963 (3.5)	3.3	1.00 (reference)	1.00 (reference)		≥55	5/222 (2.3)	2.1	0.65 (0.26-1.62)	0.67 (0.27-1.67)	Type of menopause	Age at menopause, y	Number of cerebral infarctions per total (%)	Crude incidence rate ^a	HR-age (95% CI)	HR-all (95% CI)	All	<40	9/237 (3.8)	3.5	2.73 (1.33-5.59)	2.57 (1.20-5.49)		40-44	13/481 (2.7)	2.5	1.50 (0.81-2.79)	1.49 (0.80-2.78)		45-49	33/1,660 (2.0)	1.9	1.04 (0.66-1.63)	1.06 (0.67-1.68)		50-54	45/2,171 (2.1)	1.9	1.00 (reference)	1.00 (reference)		≥55	5/241 (2.1)	1.9	1.00 (0.40-2.52)	1.08 (0.43-2.74)	Natural	<40	1/44 (2.3)	2.3	1.23 (0.17-8.93)	0.94 (0.12-7.07)		40-44	8/271 (3.0)	2.8	1.39 (0.65-2.96)	1.31 (0.63-2.82)		45-49	27/1,368 (2.0)	1.8	1.04 (0.64-1.69)	1.03 (0.62-1.70)		50-54	41/1,963 (2.1)	1.9	1.00 (reference)	1.00 (reference)		≥55	3/222 (1.4)	1.3	0.70 (0.22-2.25)	0.76 (0.23-2.46)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, population based study, self-reported age at menopause, no information about HT use. Furthermore, those who were before menopause at the baseline data collection were excluded. Method of assessing the outcome appropriately: Baseline data were obtained by questionnaire and health checkups between April 1992 and July 1995 in 12 rural areas in Japan. Suspected cases of stroke were investigated by duplicate CT or MRI and those of MI by electrocardiography. Death certificates were collected until the end of 2005 from public health centers. Diagnoses were determined by an independent diagnosis committee consisting of a radiologist, a neurologist, and two cardiologists. Diagnosis of stroke was determined by the presence of a focal and nonconvulsive neurological deficit lasting for 24 hours or longer with a clear onset. Stroke subtype was determined by the criteria of the National Institute of Neurological Disorders and Strokes. Selective loss to follow up: Data on participants who moved out of the study area were obtained annually from the municipal government for the area to which they had moved. Identification confounders and correction in analysis: Yes, they adjusted for age, systolic blood pressure, serum total cholesterol level,
	Age at menopause																																																																																																																																																																																																																																																			
	<40 y	40-44 y	45-49 y	50-54 y	≥55 y	P																																																																																																																																																																																																																																														
n (%)	237 (5)	481 (10)	1,660 (35)	2,171 (45)	241 (5)																																																																																																																																																																																																																																															
Age at baseline data collection, y	56.3 (9.8)	60.1 (7.7)	61.0 (6.7)	61.6 (6.0)	62.9 (4.7)	<0.001*																																																																																																																																																																																																																																														
Systolic blood pressure, 10 mm Hg	12.9 (2.1)	13.0 (2.1)	13.1 (2.1)	13.3 (2.1)	13.4 (1.9)	<0.001*																																																																																																																																																																																																																																														
Total cholesterol, mg/dL	200.4 (34.7)	202.1 (35.6)	202.5 (33.0)	205.1 (32.5)	208.7 (35.1)	<0.001*																																																																																																																																																																																																																																														
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	50.6 (11.5)	52.1 (12.5)	52.2 (12.3)	52.4 (12.8)	51.7 (12.8)	0.312*																																																																																																																																																																																																																																														
Body mass index, kg/m ²	23.7 (3.7)	23.3 (3.2)	23.2 (3.2)	23.3 (3.1)	23.9 (3.3)	0.020*																																																																																																																																																																																																																																														
Age at stroke incidence, y	70.0 (9.0)	72.9 (7.2)	71.3 (7.6)	70.9 (7.8)	71.4 (5.2)	<0.001*																																																																																																																																																																																																																																														
Duration from menopause to stroke incidence, y	32.6 (9.1)	31.6 (7.5)	24.7 (7.8)	19.8 (8.1)	13.9 (7.4)	<0.001*																																																																																																																																																																																																																																														
Current smokers	6.3	4.6	4.3	3.0	2.5	0.023*																																																																																																																																																																																																																																														
Type of menopause	20.7	20.4	18.3	19.8	21.2	0.628*																																																																																																																																																																																																																																														
Natural	18.6	56.3	82.4	90.4	92.1																																																																																																																																																																																																																																															
Surgical	77.6	39.9	12.5	3.3	2.1																																																																																																																																																																																																																																															
No answer	3.8	3.7	5.1	6.3	5.8																																																																																																																																																																																																																																															
Type of menopause	Age at menopause, y	Number of all strokes per total (%)	Crude incidence rate ^a	HR-age (95% CI)	HR-all (95% CI)																																																																																																																																																																																																																																															
All	<40	10/237 (4.2)	3.9	1.73 (0.89-3.34)	1.56 (0.78-3.12)																																																																																																																																																																																																																																															
	40-44	24/481 (5.0)	4.7	1.60 (1.01-2.54)	1.59 (1.00-2.51)																																																																																																																																																																																																																																															
	45-49	68/1,660 (4.1)	3.8	1.26 (0.91-1.75)	1.28 (0.92-1.78)																																																																																																																																																																																																																																															
	50-54	76/2,171 (3.5)	3.2	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																																																																																																																																																															
	≥55	7/241 (2.9)	2.7	0.81 (0.37-1.75)	0.83 (0.38-1.81)																																																																																																																																																																																																																																															
Natural	<40	1/44 (2.3)	2.3	0.74 (0.10-5.31)	0.51 (0.07-3.78)																																																																																																																																																																																																																																															
	40-44	13/271 (4.8)	4.5	1.34 (0.74-2.42)	1.23 (0.68-2.24)																																																																																																																																																																																																																																															
	45-49	54/1,368 (3.9)	3.7	1.21 (0.84-1.72)	1.22 (0.85-1.75)																																																																																																																																																																																																																																															
	50-54	69/1,963 (3.5)	3.3	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																																																																																																																																																															
	≥55	5/222 (2.3)	2.1	0.65 (0.26-1.62)	0.67 (0.27-1.67)																																																																																																																																																																																																																																															
Type of menopause	Age at menopause, y	Number of cerebral infarctions per total (%)	Crude incidence rate ^a	HR-age (95% CI)	HR-all (95% CI)																																																																																																																																																																																																																																															
All	<40	9/237 (3.8)	3.5	2.73 (1.33-5.59)	2.57 (1.20-5.49)																																																																																																																																																																																																																																															
	40-44	13/481 (2.7)	2.5	1.50 (0.81-2.79)	1.49 (0.80-2.78)																																																																																																																																																																																																																																															
	45-49	33/1,660 (2.0)	1.9	1.04 (0.66-1.63)	1.06 (0.67-1.68)																																																																																																																																																																																																																																															
	50-54	45/2,171 (2.1)	1.9	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																																																																																																																																																															
	≥55	5/241 (2.1)	1.9	1.00 (0.40-2.52)	1.08 (0.43-2.74)																																																																																																																																																																																																																																															
Natural	<40	1/44 (2.3)	2.3	1.23 (0.17-8.93)	0.94 (0.12-7.07)																																																																																																																																																																																																																																															
	40-44	8/271 (3.0)	2.8	1.39 (0.65-2.96)	1.31 (0.63-2.82)																																																																																																																																																																																																																																															
	45-49	27/1,368 (2.0)	1.8	1.04 (0.64-1.69)	1.03 (0.62-1.70)																																																																																																																																																																																																																																															
	50-54	41/1,963 (2.1)	1.9	1.00 (reference)	1.00 (reference)																																																																																																																																																																																																																																															
	≥55	3/222 (1.4)	1.3	0.70 (0.22-2.25)	0.76 (0.23-2.46)																																																																																																																																																																																																																																															

							serium HDL level, BMI, smoking, alcohol. Funding: This study was supported in part by a scientific research grant from the Ministry of Education, Tokyo, Japan, and by grants from the Foundation for the Development of the Community, Tochigi, Japan.
--	--	--	--	--	--	--	--

Choi, 2005	Design Cohort study N total = 5731	Aim of the study To examine the associations between stroke risks and age at natural menopause or time since natural menopause. Inclusion criteria - Women from KEPEC cohort who reported age at menopause on the questionnaire survey. Exclusion criteria - stroke at baseline - not regarded as reliable with respect to reported age at menopause - use of postmenopausal hormones - hysterectomy or ovariectomy	Natural menopause < 40 years N = 84	Menopause 50-54 N = 2555	Primary outcomes: Stroke, fatal and non-fatal Secondary outcomes: Follow up: 27,936 person-yr	Primary outcomes: Table 1. Subject sociodemographic characteristics and their distributions by age at natural menopause <table> <tr> <th rowspan="2">Characteristics</th><th rowspan="2">All (number) n=5,731</th><th colspan="5">Age at menopause (yr)</th><th rowspan="2">p value*</th></tr> <tr> <th><40 n=84</th><th>40-44 n=428</th><th>45-49 n=1,806</th><th>50-54 n=2,555</th><th>55≤ n=858</th></tr> <tr> <td>Age at enrollment (yr)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.051</td></tr> <tr> <td>65-69</td><td>3,401</td><td>76.2%</td><td>61.2%</td><td>56.9%</td><td>59.6%</td><td>61.2%</td><td></td></tr> <tr> <td>70-74</td><td>1,233</td><td>15.5%</td><td>21.0%</td><td>22.3%</td><td>22.3%</td><td>22.1%</td><td></td></tr> <tr> <td>75-79</td><td>695</td><td>4.8%</td><td>10.5%</td><td>13.3%</td><td>13.3%</td><td>10.4%</td><td></td></tr> <tr> <td>80≤</td><td>402</td><td>3.6%</td><td>7.2%</td><td>7.6%</td><td>6.9%</td><td>6.3%</td><td></td></tr> <tr> <td>Hypertension</td><td>685</td><td>14.3%</td><td>15.0%</td><td>10.3%</td><td>12.3%</td><td>12.8%</td><td>0.047</td></tr> <tr> <td>Diabetes mellitus</td><td>444</td><td>9.5%</td><td>7.9%</td><td>7.1%</td><td>8.1%</td><td>7.6%</td><td>0.75</td></tr> <tr> <td>Body mass index</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.003</td></tr> <tr> <td><18.5</td><td>775</td><td>11.2%</td><td>15.6%</td><td>15.5%</td><td>14.0%</td><td>10.4%</td><td></td></tr> <tr> <td>18.5-24.9</td><td>3,680</td><td>68.8%</td><td>66.6%</td><td>67.1%</td><td>66.8%</td><td>63.4%</td><td></td></tr> <tr> <td>25≤</td><td>1,062</td><td>20.0%</td><td>17.8%</td><td>17.4%</td><td>19.3%</td><td>23.0%</td><td></td></tr> <tr> <td>Smoking status</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.092</td></tr> <tr> <td>Never</td><td>3,813</td><td>71.6%</td><td>69.1%</td><td>68.9%</td><td>72.5%</td><td>68.2%</td><td></td></tr> <tr> <td>Former</td><td>397</td><td>2.7%</td><td>7.2%</td><td>8.3%</td><td>7.2%</td><td>6.3%</td><td></td></tr> <tr> <td>Current</td><td>1,138</td><td>25.7%</td><td>23.8%</td><td>22.9%</td><td>20.2%</td><td>17.9%</td><td></td></tr> <tr> <td>Alcohol intake</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.21</td></tr> <tr> <td>Never</td><td>4,226</td><td>81.7%</td><td>77.2%</td><td>74.5%</td><td>75.7%</td><td>74.1%</td><td></td></tr> <tr> <td>Former</td><td>231</td><td>2.4%</td><td>3.4%</td><td>4.0%</td><td>4.7%</td><td>3.2%</td><td></td></tr> <tr> <td>Current</td><td>1,155</td><td>15.9%</td><td>19.4%</td><td>21.5%</td><td>19.6%</td><td>22.6%</td><td></td></tr> <tr> <td>Physical activity</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.062</td></tr> <tr> <td>Rare</td><td>2,342</td><td>32.9%</td><td>43.2%</td><td>42.7%</td><td>42.2%</td><td>39.5%</td><td></td></tr> <tr> <td>Sometimes</td><td>1,266</td><td>17.1%</td><td>23%</td><td>22.9%</td><td>21.6%</td><td>25.5%</td><td></td></tr> <tr> <td>Often</td><td>1,965</td><td>50.0%</td><td>33.7%</td><td>34.4%</td><td>36.2%</td><td>35.0%</td><td></td></tr> <tr> <td>Salt diet</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.11</td></tr> <tr> <td>Low</td><td>748</td><td>10.8%</td><td>12.7%</td><td>13.5%</td><td>13.0%</td><td>13.2%</td><td></td></tr> <tr> <td>Medium</td><td>3,565</td><td>65.1%</td><td>60.1%</td><td>61.3%</td><td>64.8%</td><td>60.1%</td><td></td></tr> <tr> <td>High</td><td>1,378</td><td>24.1%</td><td>27.2%</td><td>25.2%</td><td>22.2%</td><td>26.6%</td><td></td></tr> <tr> <td>Parity</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.19</td></tr> <tr> <td>0-2</td><td>464</td><td>8.5%</td><td>11.4%</td><td>7.3%</td><td>8.0%</td><td>9.1%</td><td></td></tr> <tr> <td>3-5</td><td>2,223</td><td>41.5%</td><td>35.4%</td><td>39.2%</td><td>39.4%</td><td>40.6%</td><td></td></tr> <tr> <td>6≤</td><td>2,975</td><td>50.0%</td><td>53.2%</td><td>53.5%</td><td>52.6%</td><td>50.4%</td><td></td></tr> <tr> <td>Age at first birth (yr)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.36</td></tr> <tr> <td>≤19</td><td>1,047</td><td>30.6%</td><td>26.4%</td><td>26.2%</td><td>26.9%</td><td>27.7%</td><td></td></tr> <tr> <td>20-24</td><td>2,462</td><td>53.1%</td><td>66.1%</td><td>63.9%</td><td>62.7%</td><td>60.1%</td><td></td></tr> <tr> <td>25≤</td><td>405</td><td>16.3%</td><td>7.5%</td><td>9.9%</td><td>10.4%</td><td>12.2%</td><td></td></tr> <tr> <td>Age at last birth (yr)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><0.001</td></tr> <tr> <td>≤34</td><td>1,272</td><td>50.0%</td><td>40.2%</td><td>31.6%</td><td>30.9%</td><td>36.5%</td><td></td></tr> <tr> <td>35-38</td><td>1,002</td><td>43.5%</td><td>30.9%</td><td>26.0%</td><td>25.1%</td><td>23.9%</td><td></td></tr> <tr> <td>39≤</td><td>1,600</td><td>6.5%</td><td>28.9%</td><td>42.4%</td><td>44.0%</td><td>39.6%</td><td></td></tr> </table> *p-value by χ^2-tests.	Characteristics	All (number) n=5,731	Age at menopause (yr)					p value*	<40 n=84	40-44 n=428	45-49 n=1,806	50-54 n=2,555	55≤ n=858	Age at enrollment (yr)							0.051	65-69	3,401	76.2%	61.2%	56.9%	59.6%	61.2%		70-74	1,233	15.5%	21.0%	22.3%	22.3%	22.1%		75-79	695	4.8%	10.5%	13.3%	13.3%	10.4%		80≤	402	3.6%	7.2%	7.6%	6.9%	6.3%		Hypertension	685	14.3%	15.0%	10.3%	12.3%	12.8%	0.047	Diabetes mellitus	444	9.5%	7.9%	7.1%	8.1%	7.6%	0.75	Body mass index							0.003	<18.5	775	11.2%	15.6%	15.5%	14.0%	10.4%		18.5-24.9	3,680	68.8%	66.6%	67.1%	66.8%	63.4%		25≤	1,062	20.0%	17.8%	17.4%	19.3%	23.0%		Smoking status							0.092	Never	3,813	71.6%	69.1%	68.9%	72.5%	68.2%		Former	397	2.7%	7.2%	8.3%	7.2%	6.3%		Current	1,138	25.7%	23.8%	22.9%	20.2%	17.9%		Alcohol intake							0.21	Never	4,226	81.7%	77.2%	74.5%	75.7%	74.1%		Former	231	2.4%	3.4%	4.0%	4.7%	3.2%		Current	1,155	15.9%	19.4%	21.5%	19.6%	22.6%		Physical activity							0.062	Rare	2,342	32.9%	43.2%	42.7%	42.2%	39.5%		Sometimes	1,266	17.1%	23%	22.9%	21.6%	25.5%		Often	1,965	50.0%	33.7%	34.4%	36.2%	35.0%		Salt diet							0.11	Low	748	10.8%	12.7%	13.5%	13.0%	13.2%		Medium	3,565	65.1%	60.1%	61.3%	64.8%	60.1%		High	1,378	24.1%	27.2%	25.2%	22.2%	26.6%		Parity							0.19	0-2	464	8.5%	11.4%	7.3%	8.0%	9.1%		3-5	2,223	41.5%	35.4%	39.2%	39.4%	40.6%		6≤	2,975	50.0%	53.2%	53.5%	52.6%	50.4%		Age at first birth (yr)							0.36	≤19	1,047	30.6%	26.4%	26.2%	26.9%	27.7%		20-24	2,462	53.1%	66.1%	63.9%	62.7%	60.1%		25≤	405	16.3%	7.5%	9.9%	10.4%	12.2%		Age at last birth (yr)							<0.001	≤34	1,272	50.0%	40.2%	31.6%	30.9%	36.5%		35-38	1,002	43.5%	30.9%	26.0%	25.1%	23.9%		39≤	1,600	6.5%	28.9%	42.4%	44.0%	39.6%		Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Yes, The Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort (KEPEC) was a dynamic cohort that consisted of 46,113 beneficiaries of the Korean Medical Insurance Corporation (KMIC) between 1993 and 1998. The subjects were the parents of school teachers or government employees in Busan, Korea, and were aged 65 yr or more. Potential incident cases of stroke that occurred between 1 January 1993 and 31 December 1998 were identified from; claim data at medical care institutions in Busan, mortality data from the Korean National Statistical Office (KNSO), and from women who reported having experienced a stroke during this follow-up period on the questionnaire. All cases confirmed by reviewing medical records and probable cases were included in the data analysis. All cases were classified as cerebral infarction, hemorrhagic stroke, or stroke of an unclassified type according to neuroimaging findings, ICD-9-CM or ICD-10. Selective loss to follow up: Not reported Identification confounders and correction in analysis: Yes, however not for smoking Funding: This study was supported by the Ministry of Health and Welfare (Grant No. 01-PJ1-PG3-21900-0005), Republic of Korea Government
Characteristics	All (number) n=5,731	Age at menopause (yr)							p value*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
		<40 n=84	40-44 n=428	45-49 n=1,806	50-54 n=2,555	55≤ n=858																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Age at enrollment (yr)							0.051																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
65-69	3,401	76.2%	61.2%	56.9%	59.6%	61.2%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
70-74	1,233	15.5%	21.0%	22.3%	22.3%	22.1%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
75-79	695	4.8%	10.5%	13.3%	13.3%	10.4%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
80≤	402	3.6%	7.2%	7.6%	6.9%	6.3%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Hypertension	685	14.3%	15.0%	10.3%	12.3%	12.8%	0.047																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Diabetes mellitus	444	9.5%	7.9%	7.1%	8.1%	7.6%	0.75																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Body mass index							0.003																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
<18.5	775	11.2%	15.6%	15.5%	14.0%	10.4%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
18.5-24.9	3,680	68.8%	66.6%	67.1%	66.8%	63.4%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
25≤	1,062	20.0%	17.8%	17.4%	19.3%	23.0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Smoking status							0.092																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Never	3,813	71.6%	69.1%	68.9%	72.5%	68.2%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Former	397	2.7%	7.2%	8.3%	7.2%	6.3%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Current	1,138	25.7%	23.8%	22.9%	20.2%	17.9%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Alcohol intake							0.21																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Never	4,226	81.7%	77.2%	74.5%	75.7%	74.1%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Former	231	2.4%	3.4%	4.0%	4.7%	3.2%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Current	1,155	15.9%	19.4%	21.5%	19.6%	22.6%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Physical activity							0.062																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Rare	2,342	32.9%	43.2%	42.7%	42.2%	39.5%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Sometimes	1,266	17.1%	23%	22.9%	21.6%	25.5%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Often	1,965	50.0%	33.7%	34.4%	36.2%	35.0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Salt diet							0.11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Low	748	10.8%	12.7%	13.5%	13.0%	13.2%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Medium	3,565	65.1%	60.1%	61.3%	64.8%	60.1%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
High	1,378	24.1%	27.2%	25.2%	22.2%	26.6%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Parity							0.19																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
0-2	464	8.5%	11.4%	7.3%	8.0%	9.1%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
3-5	2,223	41.5%	35.4%	39.2%	39.4%	40.6%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
6≤	2,975	50.0%	53.2%	53.5%	52.6%	50.4%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Age at first birth (yr)							0.36																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
≤19	1,047	30.6%	26.4%	26.2%	26.9%	27.7%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
20-24	2,462	53.1%	66.1%	63.9%	62.7%	60.1%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
25≤	405	16.3%	7.5%	9.9%	10.4%	12.2%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Age at last birth (yr)							<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
≤34	1,272	50.0%	40.2%	31.6%	30.9%	36.5%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
35-38	1,002	43.5%	30.9%	26.0%	25.1%	23.9%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
39≤	1,600	6.5%	28.9%	42.4%	44.0%	39.6%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						

						<table><tr><td colspan="5">Table 2. Crude and adjusted relative risks and their 95% confidence intervals (CI) for stroke by age at natural menopause among 5,731 postmenopausal women</td></tr><tr><th>Age at menopause (yr)</th><th>Person-years</th><th>Cases (n)</th><th>cRR (95% CI)</th><th>aRR (95% CI)*</th></tr><tr><td colspan="5">All strokes[†]</td></tr><tr><td><40</td><td>370</td><td>3</td><td>1.18 (0.37-3.73)</td><td>1.25 (0.39-3.95)</td></tr><tr><td>40-44</td><td>2,064</td><td>10</td><td>0.70 (0.36-1.34)</td><td>0.68 (0.35-1.31)</td></tr><tr><td>45-49</td><td>8,914</td><td>60</td><td>0.96 (0.69-1.34)</td><td>0.98 (0.71-1.36)</td></tr><tr><td>50-54</td><td>12,474</td><td>87</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>55≤</td><td>4,114</td><td>26</td><td>0.90 (0.58-1.41)</td><td>0.91 (0.59-1.41)</td></tr><tr><td colspan="5">Cerebral infarction</td></tr><tr><td><40</td><td>370</td><td>1</td><td>0.81 (0.11-5.90)</td><td>0.87 (0.12-6.34)</td></tr><tr><td>40-44</td><td>2,064</td><td>4</td><td>0.57 (0.20-1.57)</td><td>0.56 (0.20-1.55)</td></tr><tr><td>45-49</td><td>8,914</td><td>34</td><td>1.10 (0.70-1.73)</td><td>1.12 (0.72-1.76)</td></tr><tr><td>50-54</td><td>12,474</td><td>43</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>55≤</td><td>4,114</td><td>11</td><td>0.78 (0.40-1.52)</td><td>0.79 (0.41-1.53)</td></tr><tr><td colspan="5">Hemorrhagic stroke</td></tr><tr><td><40</td><td>0</td><td>0</td><td></td><td></td></tr><tr><td>40-44</td><td>2,064</td><td>1</td><td>0.67 (0.09-5.31)</td><td>0.66 (0.08-5.17)</td></tr><tr><td>45-49</td><td>8,914</td><td>3</td><td>0.47 (0.13-1.72)</td><td>0.48 (0.13-1.75)</td></tr><tr><td>50-54</td><td>12,474</td><td>9</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>55≤</td><td>4,114</td><td>7</td><td>2.35 (0.88-6.31)</td><td>2.33 (0.87-6.25)</td></tr><tr><td colspan="3"><i>p</i> value for linear trend[‡]</td><td colspan="2">0.02</td></tr></table> *. Adjusted relative risk by Cox's proportional hazard model analysis for age at enrollment, physical activity, and a history of hypertension. [†]. Strokes of an unclassified type were included in all strokes but were not analyzed separately. [‡]. <i>p</i> value determined using likelihood ratio test for the linear trend. For the five age at menopause groups (<40, 40-44, 45-49, 50-54 and ≥55 yr), the time intervals between age at menopause and strokes were 29.7±0.4, 32.2±6.4, 27.6±6.0, 22.9±5.7 and 14.8±4.8 yr, Differences between these times were significant for all strokes.	Table 2. Crude and adjusted relative risks and their 95% confidence intervals (CI) for stroke by age at natural menopause among 5,731 postmenopausal women					Age at menopause (yr)	Person-years	Cases (n)	cRR (95% CI)	aRR (95% CI)*	All strokes [†]					<40	370	3	1.18 (0.37-3.73)	1.25 (0.39-3.95)	40-44	2,064	10	0.70 (0.36-1.34)	0.68 (0.35-1.31)	45-49	8,914	60	0.96 (0.69-1.34)	0.98 (0.71-1.36)	50-54	12,474	87	1.00	1.00	55≤	4,114	26	0.90 (0.58-1.41)	0.91 (0.59-1.41)	Cerebral infarction					<40	370	1	0.81 (0.11-5.90)	0.87 (0.12-6.34)	40-44	2,064	4	0.57 (0.20-1.57)	0.56 (0.20-1.55)	45-49	8,914	34	1.10 (0.70-1.73)	1.12 (0.72-1.76)	50-54	12,474	43	1.00	1.00	55≤	4,114	11	0.78 (0.40-1.52)	0.79 (0.41-1.53)	Hemorrhagic stroke					<40	0	0			40-44	2,064	1	0.67 (0.09-5.31)	0.66 (0.08-5.17)	45-49	8,914	3	0.47 (0.13-1.72)	0.48 (0.13-1.75)	50-54	12,474	9	1.00	1.00	55≤	4,114	7	2.35 (0.88-6.31)	2.33 (0.87-6.25)	<i>p</i> value for linear trend [‡]			0.02		
Table 2. Crude and adjusted relative risks and their 95% confidence intervals (CI) for stroke by age at natural menopause among 5,731 postmenopausal women																																																																																																																
Age at menopause (yr)	Person-years	Cases (n)	cRR (95% CI)	aRR (95% CI)*																																																																																																												
All strokes [†]																																																																																																																
<40	370	3	1.18 (0.37-3.73)	1.25 (0.39-3.95)																																																																																																												
40-44	2,064	10	0.70 (0.36-1.34)	0.68 (0.35-1.31)																																																																																																												
45-49	8,914	60	0.96 (0.69-1.34)	0.98 (0.71-1.36)																																																																																																												
50-54	12,474	87	1.00	1.00																																																																																																												
55≤	4,114	26	0.90 (0.58-1.41)	0.91 (0.59-1.41)																																																																																																												
Cerebral infarction																																																																																																																
<40	370	1	0.81 (0.11-5.90)	0.87 (0.12-6.34)																																																																																																												
40-44	2,064	4	0.57 (0.20-1.57)	0.56 (0.20-1.55)																																																																																																												
45-49	8,914	34	1.10 (0.70-1.73)	1.12 (0.72-1.76)																																																																																																												
50-54	12,474	43	1.00	1.00																																																																																																												
55≤	4,114	11	0.78 (0.40-1.52)	0.79 (0.41-1.53)																																																																																																												
Hemorrhagic stroke																																																																																																																
<40	0	0																																																																																																														
40-44	2,064	1	0.67 (0.09-5.31)	0.66 (0.08-5.17)																																																																																																												
45-49	8,914	3	0.47 (0.13-1.72)	0.48 (0.13-1.75)																																																																																																												
50-54	12,474	9	1.00	1.00																																																																																																												
55≤	4,114	7	2.35 (0.88-6.31)	2.33 (0.87-6.25)																																																																																																												
<i>p</i> value for linear trend [‡]			0.02																																																																																																													

Cooper, 1998	Design Prospective cohort study N total = 2562	Aim of the study to examine the association between age at menopause and mortality in a population-based sample of women in the United States. Inclusion criteria 50–86 years Age menopause: last menstrual period. Exclusion criteria Surgical menopause before age 50 and who retained at least one ovary, “don’t know” to type of menopause. Type of menopause was other than natural or surgical. Missing information on age at menopause.	Natural menopause < 40 years N = 115	Natural menopause or still menstruating > 50 years N = 1475	Primary outcomes: mortality risk by age at natural menopause Secondary outcomes: Follow up: Mean 4 years	Primary outcomes: TABLE 2. Age at natural menopause and mortality risk among 2562 women aged 50 years or older, 1982–1987 <table><tr><th>Age at baseline</th><th>Age at natural menopause (years)^a</th><th>No. died</th><th>No. lived</th><th>Person-years of follow-up</th><th>Risk ratio</th><th>95% CI of risk ratio^b</th></tr><tr><td rowspan="4">50–59</td><td>< 40</td><td>3</td><td>21</td><td>98</td><td>12.63</td><td>4.19–38.0</td></tr><tr><td>40–44</td><td>3</td><td>66</td><td>297</td><td>4.39</td><td>1.20–16.1</td></tr><tr><td>45–49</td><td>10</td><td>225</td><td>978</td><td>4.30</td><td>1.62–11.4</td></tr><tr><td>≥ 50</td><td>5</td><td>500</td><td>2116</td><td>1.0</td><td>(Referent)</td></tr><tr><td colspan="7"><i>P</i> = 0.001</td></tr><tr><td rowspan="4">60–69</td><td>< 40</td><td>1</td><td>27</td><td>116</td><td>0.66</td><td>0.09–4.64</td></tr><tr><td>40–44</td><td>9</td><td>53</td><td>246</td><td>2.69</td><td>1.28–5.64</td></tr><tr><td>45–49</td><td>11</td><td>162</td><td>706</td><td>1.18</td><td>0.57–2.44</td></tr><tr><td>≥ 50</td><td>18</td><td>315</td><td>1358</td><td>1.0</td><td>(Referent)</td></tr><tr><td colspan="7"><i>P</i> = 0.17</td></tr><tr><td rowspan="4">≥ 70</td><td>< 40</td><td>20</td><td>43</td><td>219</td><td>1.46</td><td>0.97–2.19</td></tr><tr><td>40–44</td><td>25</td><td>112</td><td>519</td><td>0.84</td><td>0.57–1.22</td></tr><tr><td>45–49</td><td>55</td><td>241</td><td>1107</td><td>0.85</td><td>0.65–1.12</td></tr><tr><td>≥ 50</td><td>139</td><td>498</td><td>2373</td><td>1.0</td><td>(Referent)</td></tr><tr><td colspan="7"><i>P</i> = 0.69</td></tr><tr><td rowspan="4">Total^c</td><td>< 40</td><td>24</td><td>91</td><td>433</td><td>1.56</td><td>1.07–2.27</td></tr><tr><td>40–44</td><td>37</td><td>231</td><td>1062</td><td>1.10</td><td>0.80–1.51</td></tr><tr><td>45–49</td><td>76</td><td>628</td><td>2791</td><td>1.00</td><td>0.78–1.28</td></tr><tr><td>≥ 50</td><td>162</td><td>1313</td><td>5847</td><td>1.0</td><td>(Referent)</td></tr><tr><td colspan="7"><i>P</i> = 0.06</td></tr></table> ^a Referent group includes women who were still menstruating at age ≥ 50 years and women who reported a natural menopause at age ≥ 50. ^b <i>P</i> values given are for trend. ^c Adjusted for age at baseline using Mantel-Haenszel stratification. TABLE 3. Age at natural menopause and mortality risk in 2,562 women age ≥ 50, 1982 to 1987, by cause of death, Poisson regression analysis <table><tr><th>Cause of death^a</th><th>Age at natural menopause (years)</th><th>No. died</th><th>Adjusted rate ratio^b</th><th>95% CI</th></tr><tr><td rowspan="4">Coronary heart disease</td><td>< 40</td><td>7</td><td>1.50</td><td>0.67–3.36</td></tr><tr><td>40–44</td><td>6</td><td>0.61</td><td>0.26–1.44</td></tr><tr><td>45–49</td><td>24</td><td>1.06</td><td>0.65–1.74</td></tr><tr><td>≥ 50</td><td>47</td><td>1.0</td><td>(Referent)</td></tr><tr><td colspan="5"><i>P</i> = 0.92^c</td></tr><tr><td rowspan="4">Cerebrovascular disease</td><td>< 40</td><td>2</td><td>0.80</td><td>0.19–3.41</td></tr><tr><td>40–44</td><td>5</td><td>0.95</td><td>0.36–2.51</td></tr><tr><td>45–49</td><td>2</td><td>0.18</td><td>0.04–0.74</td></tr><tr><td>≥ 50</td><td>24</td><td>1.0</td><td>(Referent)</td></tr><tr><td colspan="5"><i>P</i> = 0.38</td></tr></table>	Age at baseline	Age at natural menopause (years) ^a	No. died	No. lived	Person-years of follow-up	Risk ratio	95% CI of risk ratio ^b	50–59	< 40	3	21	98	12.63	4.19–38.0	40–44	3	66	297	4.39	1.20–16.1	45–49	10	225	978	4.30	1.62–11.4	≥ 50	5	500	2116	1.0	(Referent)	<i>P</i> = 0.001							60–69	< 40	1	27	116	0.66	0.09–4.64	40–44	9	53	246	2.69	1.28–5.64	45–49	11	162	706	1.18	0.57–2.44	≥ 50	18	315	1358	1.0	(Referent)	<i>P</i> = 0.17							≥ 70	< 40	20	43	219	1.46	0.97–2.19	40–44	25	112	519	0.84	0.57–1.22	45–49	55	241	1107	0.85	0.65–1.12	≥ 50	139	498	2373	1.0	(Referent)	<i>P</i> = 0.69							Total ^c	< 40	24	91	433	1.56	1.07–2.27	40–44	37	231	1062	1.10	0.80–1.51	45–49	76	628	2791	1.00	0.78–1.28	≥ 50	162	1313	5847	1.0	(Referent)	<i>P</i> = 0.06							Cause of death ^a	Age at natural menopause (years)	No. died	Adjusted rate ratio ^b	95% CI	Coronary heart disease	< 40	7	1.50	0.67–3.36	40–44	6	0.61	0.26–1.44	45–49	24	1.06	0.65–1.74	≥ 50	47	1.0	(Referent)	<i>P</i> = 0.92 ^c					Cerebrovascular disease	< 40	2	0.80	0.19–3.41	40–44	5	0.95	0.36–2.51	45–49	2	0.18	0.04–0.74	≥ 50	24	1.0	(Referent)	<i>P</i> = 0.38					Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, self-reported age at menopause. Method of assessing the outcome appropriately: This study was based on data from the National Health and Examination Survey (NHANES) Epidemiologic Follow-up Study. Morality data are based on information from death cerificates. They used the underlying cause of death code for this analysis. They included ICD-9 codes 410-414 in the coronary heart disease category, 430-438 as cerebrovascular deaths. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for age, duration of follow-up, race, education, smoking, and use of hormone replacement therapy. Funding: Not reported.
Age at baseline	Age at natural menopause (years) ^a	No. died	No. lived	Person-years of follow-up	Risk ratio	95% CI of risk ratio ^b																																																																																																																																																																																									
50–59	< 40	3	21	98	12.63	4.19–38.0																																																																																																																																																																																									
	40–44	3	66	297	4.39	1.20–16.1																																																																																																																																																																																									
	45–49	10	225	978	4.30	1.62–11.4																																																																																																																																																																																									
	≥ 50	5	500	2116	1.0	(Referent)																																																																																																																																																																																									
<i>P</i> = 0.001																																																																																																																																																																																															
60–69	< 40	1	27	116	0.66	0.09–4.64																																																																																																																																																																																									
	40–44	9	53	246	2.69	1.28–5.64																																																																																																																																																																																									
	45–49	11	162	706	1.18	0.57–2.44																																																																																																																																																																																									
	≥ 50	18	315	1358	1.0	(Referent)																																																																																																																																																																																									
<i>P</i> = 0.17																																																																																																																																																																																															
≥ 70	< 40	20	43	219	1.46	0.97–2.19																																																																																																																																																																																									
	40–44	25	112	519	0.84	0.57–1.22																																																																																																																																																																																									
	45–49	55	241	1107	0.85	0.65–1.12																																																																																																																																																																																									
	≥ 50	139	498	2373	1.0	(Referent)																																																																																																																																																																																									
<i>P</i> = 0.69																																																																																																																																																																																															
Total ^c	< 40	24	91	433	1.56	1.07–2.27																																																																																																																																																																																									
	40–44	37	231	1062	1.10	0.80–1.51																																																																																																																																																																																									
	45–49	76	628	2791	1.00	0.78–1.28																																																																																																																																																																																									
	≥ 50	162	1313	5847	1.0	(Referent)																																																																																																																																																																																									
<i>P</i> = 0.06																																																																																																																																																																																															
Cause of death ^a	Age at natural menopause (years)	No. died	Adjusted rate ratio ^b	95% CI																																																																																																																																																																																											
Coronary heart disease	< 40	7	1.50	0.67–3.36																																																																																																																																																																																											
	40–44	6	0.61	0.26–1.44																																																																																																																																																																																											
	45–49	24	1.06	0.65–1.74																																																																																																																																																																																											
	≥ 50	47	1.0	(Referent)																																																																																																																																																																																											
<i>P</i> = 0.92 ^c																																																																																																																																																																																															
Cerebrovascular disease	< 40	2	0.80	0.19–3.41																																																																																																																																																																																											
	40–44	5	0.95	0.36–2.51																																																																																																																																																																																											
	45–49	2	0.18	0.04–0.74																																																																																																																																																																																											
	≥ 50	24	1.0	(Referent)																																																																																																																																																																																											
<i>P</i> = 0.38																																																																																																																																																																																															
Gallagher 2011	Design Cohort study N total = 267 400	Aim of the study To assess possible etiologic associations of a wide range of reproductive factors with CVD mortality in a prospective study of a large cohort of female workers employed in the textile industry in Shanghai, China.	Naural menopause <40 N = 16 029 person-years	Naural menopause 50-54 N = 450 359 person-years	Primary outcomes: deaths from IHD (ICD-9 codes 410–414), ischaemic stroke (434) and intra cerebral haemorrhage (431). Secondary outcomes:	Primary outcomes: <table><tr><th rowspan="2">Reproductive characteristic</th><th rowspan="2">Person-years at risk</th><th colspan="3">Ischaemic heart disease</th><th colspan="3">Ischaemic stroke</th><th colspan="3">Haemorrhagic stroke</th></tr><tr><th>Number^a</th><th>HR (95% CI)</th><th><i>P</i> trend</th><th>Number^a</th><th>HR (95% CI)</th><th><i>P</i> trend</th><th>Number^a</th><th>HR (95% CI)</th><th><i>P</i> trend</th></tr><tr><td colspan="11">Age at natural menopause (years)^{b,h}</td></tr><tr><td><40</td><td>16 029</td><td>7</td><td>1.10 (0.52–2.34)</td><td>0.48</td><td>13</td><td>1.18 (0.68–2.05)</td><td>0.31</td><td>30</td><td>1.21 (0.84–1.75)</td><td>0.55</td></tr><tr><td>40–44</td><td>46 200</td><td>20</td><td>1.12 (0.70–1.77)</td><td></td><td>24</td><td>0.78 (0.52–1.19)</td><td></td><td>63</td><td>0.90 (0.69–1.16)</td><td></td></tr><tr><td>45–49</td><td>347 760</td><td>156</td><td>1.18 (0.95–1.46)</td><td></td><td>182</td><td>0.82 (0.68–0.99)</td><td></td><td>524</td><td>1.00 (0.89–1.12)</td><td></td></tr><tr><td>50–54</td><td>450 359</td><td>175</td><td>1.00 (referent)</td><td></td><td>295</td><td>1.00 (referent)</td><td></td><td>691</td><td>1.00 (referent)</td><td></td></tr><tr><td>≥ 55</td><td>44 349</td><td>23</td><td>1.24 (0.81–1.92)</td><td></td><td>26</td><td>0.83 (0.55–1.23)</td><td></td><td>85</td><td>1.17 (0.94–1.47)</td><td></td></tr></table>	Reproductive characteristic	Person-years at risk	Ischaemic heart disease			Ischaemic stroke			Haemorrhagic stroke			Number ^a	HR (95% CI)	<i>P</i> trend	Number ^a	HR (95% CI)	<i>P</i> trend	Number ^a	HR (95% CI)	<i>P</i> trend	Age at natural menopause (years) ^{b,h}											<40	16 029	7	1.10 (0.52–2.34)	0.48	13	1.18 (0.68–2.05)	0.31	30	1.21 (0.84–1.75)	0.55	40–44	46 200	20	1.12 (0.70–1.77)		24	0.78 (0.52–1.19)		63	0.90 (0.69–1.16)		45–49	347 760	156	1.18 (0.95–1.46)		182	0.82 (0.68–0.99)		524	1.00 (0.89–1.12)		50–54	450 359	175	1.00 (referent)		295	1.00 (referent)		691	1.00 (referent)		≥ 55	44 349	23	1.24 (0.81–1.92)		26	0.83 (0.55–1.23)		85	1.17 (0.94–1.47)		Clearly defined groups: Yes Selection bias: Recall bias Method of assessing the outcome appropriately: Female workers in 526 textile factories in Shanghai were enrolled in a randomized trial of breast self-examination in 1989–91. At enrolment, pre-coded questionnaires were administered to subjects by trained medical workers to elicit information on reproductive and																																																																																																		
Reproductive characteristic	Person-years at risk	Ischaemic heart disease			Ischaemic stroke				Haemorrhagic stroke																																																																																																																																																																																						
		Number ^a	HR (95% CI)	<i>P</i> trend	Number ^a	HR (95% CI)	<i>P</i> trend	Number ^a	HR (95% CI)	<i>P</i> trend																																																																																																																																																																																					
Age at natural menopause (years) ^{b,h}																																																																																																																																																																																															
<40	16 029	7	1.10 (0.52–2.34)	0.48	13	1.18 (0.68–2.05)	0.31	30	1.21 (0.84–1.75)	0.55																																																																																																																																																																																					
40–44	46 200	20	1.12 (0.70–1.77)		24	0.78 (0.52–1.19)		63	0.90 (0.69–1.16)																																																																																																																																																																																						
45–49	347 760	156	1.18 (0.95–1.46)		182	0.82 (0.68–0.99)		524	1.00 (0.89–1.12)																																																																																																																																																																																						
50–54	450 359	175	1.00 (referent)		295	1.00 (referent)		691	1.00 (referent)																																																																																																																																																																																						
≥ 55	44 349	23	1.24 (0.81–1.92)		26	0.83 (0.55–1.23)		85	1.17 (0.94–1.47)																																																																																																																																																																																						

		Inclusion criteria <i>Intervention:</i> Female workers in 526 textile factories in Shanghai <i>Controls:</i> Women in hospital for acute diseases unrelated to smoking and other recognized risk factors for AML. Exclusion criteria - No information about HT use			Follow up: 11 years		contraceptive history, cigarette smoking and other risk factors. The Station for the Prevention and Treatment of Cancer of the Shanghai Textile Industry Bureau (STIB) periodically received information on all cancers and all deaths from each factory, and maintained a cancer and death registry. Selective loss to follow up: Each member of the cohort contributed person-years from the date of enrolment to date of death, lost to follow-up (severed ties with the STIB) or end of vital status follow-up period (31 December 2000). Identification confounders and correction in analysis: Adjusted for age. Funding: The National Cancer Institute at the National Institutes of Health (grant number R01CA80180).
--	--	---	--	--	---------------------------------------	--	--

Hong, 2007	Design Prospective cohort study N total = 2658	Aim of the study The purpose of this study was to examine the relation between age at natural menopause and all-cause and cause specific mortality among women. Inclusion criteria Data of the ‘Kangwha Cohort Study’ conducted in March 1985. Population was 55 years or older residents. Exclusion criteria No information on age at menopause (n=105) Smoking history (current and ever-smokers; n=874). No follow-up data (n=11).	Menopause under 40 years N = 198	Menopause in 45-49 years N = 1023	Primary outcomes: Total death and cause of death. Secondary outcomes: Follow up: 15.8 years	Primary outcomes: No significant differences in baseline table Table 2 Hazard ratios of age at menopause and mortality <table><tr><th rowspan="2">Age at menopause</th><th rowspan="2">No. died</th><th rowspan="2">Person-year of follow-up</th><th colspan="2">Adjusted for age</th><th colspan="2">Multivariate adjustment^a</th></tr><tr><th>Hazard ratio</th><th>95% CI</th><th>Hazard ratio</th><th>95% CI</th></tr><tr><td>All-causes</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>100</td><td>30544</td><td>1.33</td><td>1.07–1.65</td><td>1.32</td><td>1.05–1.66</td></tr><tr><td>40–44</td><td>244</td><td>76088.5</td><td>1.13</td><td>0.97–1.32</td><td>1.13</td><td>0.97–1.34</td></tr><tr><td>45–49</td><td>443</td><td>164718</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>406</td><td>149804</td><td>1.01</td><td>0.88–1.15</td><td>1.03</td><td>0.90–1.19</td></tr><tr><td>All cardiovascular diseases (ICD10: I00–I99)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>27</td><td>22822</td><td>1.58</td><td>1.04–2.41</td><td>1.53</td><td>1.00–2.39</td></tr><tr><td>40–44</td><td>55</td><td>55427.5</td><td>1.17</td><td>0.84–1.62</td><td>1.15</td><td>0.82–1.60</td></tr><tr><td>45–49</td><td>114</td><td>129717</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>101</td><td>120490</td><td>1.00</td><td>0.76–1.30</td><td>1.13</td><td>0.86–1.49</td></tr><tr><td>Coronary heart disease (I20–I25.9)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>4</td><td>20384</td><td>5.43</td><td>1.48–19.93</td><td>8.77</td><td>2.07–37.16</td></tr><tr><td>40–44</td><td>2</td><td>49657.5</td><td>0.85</td><td>0.17–4.24</td><td>1.08</td><td>0.21–5.63</td></tr><tr><td>45–49</td><td>6</td><td>117688</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>4</td><td>109.397</td><td>0.79</td><td>0.22–2.81</td><td>0.76</td><td>0.18–3.23</td></tr><tr><td>Cerebrovascular disease (I60–I69.9)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>16</td><td>21372</td><td>1.69</td><td>0.98–2.93</td><td>1.56</td><td>0.89–2.73</td></tr><tr><td>40–44</td><td>36</td><td>53577.5</td><td>1.22</td><td>0.82–1.83</td><td>1.22</td><td>0.81–1.84</td></tr><tr><td>45–49</td><td>72</td><td>125017</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>66</td><td>116588</td><td>1.06</td><td>0.76–1.49</td><td>1.21</td><td>0.86–1.71</td></tr><tr><td>Other circulatory diseases (I00.0–I19.9, I26.0–I59.9, and I70.0–I99)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>7</td><td>20560</td><td>1.47</td><td>0.65–3.31</td><td>1.33</td><td>0.55–3.22</td></tr><tr><td>40–44</td><td>17</td><td>50927.5</td><td>1.21</td><td>0.68–2.17</td><td>1.08</td><td>0.59–1.97</td></tr><tr><td>45–49</td><td>36</td><td>120334</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>31</td><td>112239</td><td>1.00</td><td>0.62–1.62</td><td>1.10</td><td>0.67–1.82</td></tr></table> Table 3 Hazard ratios of age at menopause and mortality by attained age <table><tr><th rowspan="3">Age at menopause</th><th colspan="4">Attained age <50</th><th colspan="4">Attained age ≥50</th></tr><tr><th rowspan="2">No. died</th><th colspan="2">Adjusted for age</th><th rowspan="2">Multivariate adjustment^a</th><th rowspan="2">No. died</th><th colspan="2">Adjusted for age</th><th rowspan="2">Multivariate adjustment^a</th></tr><tr><th>Hazard ratio</th><th>95% CI</th><th>Hazard ratio</th><th>95% CI</th></tr><tr><td>All-causes</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>25</td><td>1.17</td><td>0.76–1.80</td><td>1.07</td><td>0.67–1.70</td><td>75</td><td>1.39</td><td>1.08–1.79</td></tr><tr><td>40–44</td><td>53</td><td>1.15</td><td>0.93–1.40</td><td>1.16</td><td>0.93–1.44</td><td>191</td><td>1.12</td><td>0.94–1.34</td></tr><tr><td>45–49</td><td>108</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td><td>335</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>86</td><td>0.88</td><td>0.67–1.17</td><td>0.90</td><td>0.67–1.21</td><td>318</td><td>1.05</td><td>0.90–1.22</td></tr><tr><td>All cardiovascular diseases (ICD10: I00–I99)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>6</td><td>0.84</td><td>0.39–2.23</td><td>0.86</td><td>0.35–2.14</td><td>21</td><td>1.92</td><td>1.19–3.11</td></tr><tr><td>40–44</td><td>16</td><td>1.19</td><td>0.65–2.16</td><td>1.20</td><td>0.64–2.26</td><td>39</td><td>1.12</td><td>0.77–1.65</td></tr><tr><td>45–49</td><td>33</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td><td>81</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>26</td><td>0.82</td><td>0.49–1.37</td><td>0.81</td><td>0.48–1.36</td><td>75</td><td>1.07</td><td>0.76–1.46</td></tr><tr><td>Coronary heart disease (I20–I25.9)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>1</td><td>2.59</td><td>0.24–28.54</td><td>–</td><td>–</td><td>3</td><td>7.35</td><td>1.57–34.14</td></tr><tr><td>40–44</td><td>0</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>2</td><td>1.24</td><td>0.22–6.80</td></tr><tr><td>45–49</td><td>2</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td><td>4</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>2</td><td>0.99</td><td>0.90–1.07</td><td>–</td><td>–</td><td>2</td><td>0.62</td><td>0.11–3.39</td></tr><tr><td>Cerebrovascular disease (I60–I69.9)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>3</td><td>0.69</td><td>0.21–2.28</td><td>0.61</td><td>0.19–2.11</td><td>13</td><td>2.40</td><td>1.29–4.45</td></tr><tr><td>40–44</td><td>12</td><td>1.27</td><td>0.63–2.56</td><td>1.35</td><td>0.65–2.81</td><td>24</td><td>1.17</td><td>0.72–1.92</td></tr><tr><td>45–49</td><td>23</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td><td>49</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>20</td><td>0.81</td><td>0.50–1.35</td><td>0.82</td><td>0.50–1.30</td><td>46</td><td>1.13</td><td>0.75–1.69</td></tr><tr><td>Other circulatory diseases (I00.0–I19.9, I26.0–I59.9, and I70.0–I99)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><40</td><td>2</td><td>1.29</td><td>0.27–6.05</td><td>1.35</td><td>0.26–6.58</td><td>5</td><td>1.58</td><td>0.61–4.09</td></tr><tr><td>40–44</td><td>4</td><td>1.37</td><td>0.39–4.23</td><td>1.35</td><td>0.39–4.43</td><td>13</td><td>1.14</td><td>0.59–2.21</td></tr><tr><td>45–49</td><td>8</td><td>1.00</td><td>–</td><td>1.00</td><td>–</td><td>28</td><td>1.00</td><td>–</td></tr><tr><td>≥50</td><td>4</td><td>0.51</td><td>0.16–1.76</td><td>0.50</td><td>0.17–1.89</td><td>27</td><td>1.15</td><td>0.68–1.95</td></tr></table> Secondary outcomes:	Age at menopause	No. died	Person-year of follow-up	Adjusted for age		Multivariate adjustment ^a		Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI	All-causes							<40	100	30544	1.33	1.07–1.65	1.32	1.05–1.66	40–44	244	76088.5	1.13	0.97–1.32	1.13	0.97–1.34	45–49	443	164718	1.00	–	1.00	–	≥50	406	149804	1.01	0.88–1.15	1.03	0.90–1.19	All cardiovascular diseases (ICD10: I00–I99)							<40	27	22822	1.58	1.04–2.41	1.53	1.00–2.39	40–44	55	55427.5	1.17	0.84–1.62	1.15	0.82–1.60	45–49	114	129717	1.00	–	1.00	–	≥50	101	120490	1.00	0.76–1.30	1.13	0.86–1.49	Coronary heart disease (I20–I25.9)							<40	4	20384	5.43	1.48–19.93	8.77	2.07–37.16	40–44	2	49657.5	0.85	0.17–4.24	1.08	0.21–5.63	45–49	6	117688	1.00	–	1.00	–	≥50	4	109.397	0.79	0.22–2.81	0.76	0.18–3.23	Cerebrovascular disease (I60–I69.9)							<40	16	21372	1.69	0.98–2.93	1.56	0.89–2.73	40–44	36	53577.5	1.22	0.82–1.83	1.22	0.81–1.84	45–49	72	125017	1.00	–	1.00	–	≥50	66	116588	1.06	0.76–1.49	1.21	0.86–1.71	Other circulatory diseases (I00.0–I19.9, I26.0–I59.9, and I70.0–I99)							<40	7	20560	1.47	0.65–3.31	1.33	0.55–3.22	40–44	17	50927.5	1.21	0.68–2.17	1.08	0.59–1.97	45–49	36	120334	1.00	–	1.00	–	≥50	31	112239	1.00	0.62–1.62	1.10	0.67–1.82	Age at menopause	Attained age <50				Attained age ≥50				No. died	Adjusted for age		Multivariate adjustment ^a	No. died	Adjusted for age		Multivariate adjustment ^a	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI	All-causes								<40	25	1.17	0.76–1.80	1.07	0.67–1.70	75	1.39	1.08–1.79	40–44	53	1.15	0.93–1.40	1.16	0.93–1.44	191	1.12	0.94–1.34	45–49	108	1.00	–	1.00	–	335	1.00	–	≥50	86	0.88	0.67–1.17	0.90	0.67–1.21	318	1.05	0.90–1.22	All cardiovascular diseases (ICD10: I00–I99)								<40	6	0.84	0.39–2.23	0.86	0.35–2.14	21	1.92	1.19–3.11	40–44	16	1.19	0.65–2.16	1.20	0.64–2.26	39	1.12	0.77–1.65	45–49	33	1.00	–	1.00	–	81	1.00	–	≥50	26	0.82	0.49–1.37	0.81	0.48–1.36	75	1.07	0.76–1.46	Coronary heart disease (I20–I25.9)								<40	1	2.59	0.24–28.54	–	–	3	7.35	1.57–34.14	40–44	0	–	–	–	–	2	1.24	0.22–6.80	45–49	2	1.00	–	1.00	–	4	1.00	–	≥50	2	0.99	0.90–1.07	–	–	2	0.62	0.11–3.39	Cerebrovascular disease (I60–I69.9)								<40	3	0.69	0.21–2.28	0.61	0.19–2.11	13	2.40	1.29–4.45	40–44	12	1.27	0.63–2.56	1.35	0.65–2.81	24	1.17	0.72–1.92	45–49	23	1.00	–	1.00	–	49	1.00	–	≥50	20	0.81	0.50–1.35	0.82	0.50–1.30	46	1.13	0.75–1.69	Other circulatory diseases (I00.0–I19.9, I26.0–I59.9, and I70.0–I99)								<40	2	1.29	0.27–6.05	1.35	0.26–6.58	5	1.58	0.61–4.09	40–44	4	1.37	0.39–4.23	1.35	0.39–4.43	13	1.14	0.59–2.21	45–49	8	1.00	–	1.00	–	28	1.00	–	≥50	4	0.51	0.16–1.76	0.50	0.17–1.89	27	1.15	0.68–1.95	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, due to , self-reported age at menopause and women with a history of smoking were excluded. Method of assessing the outcome appropriately: The investigation team interviewed each subject using a structured questionnaire to collect data on marital status, occupation, education level, health condition and diseases at the time of interview, smoking, drinking, dietary habits, etc. The trained investigators measured their blood pressure, height, and weight. Data on deaths and the causes of death from 1 January 1992 to 31 December 2001 were obtained from the Statistics on the Causes of Death of Korea. Data on those who died from 15 March 1985 to 31 December 1991 were collected through calls, visits and records of burial. The International Classification of Disease 10th edition (ICD10) was applied to define the cause of death, which was classified into total cardiovascular disease (ICD10: I00–I99), all cancer disease (ICD10: C00–C76.9 and C80.0–97.9) or others. Selective loss to follow up: No, 11 women who had not been followed up after first interview were omitted from this study. Identification confounders and correction in analysis: Yes, the adjusted for age, alcohol consumption, education, age at first birth, self-cognitive health level, chronic disease, marital partner, parity, age at menarche, oral contraceptive use and hypertension. Funding: Not reported
Age at menopause	No. died	Person-year of follow-up	Adjusted for age		Multivariate adjustment ^a																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
All-causes																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	100	30544	1.33	1.07–1.65	1.32	1.05–1.66																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
40–44	244	76088.5	1.13	0.97–1.32	1.13	0.97–1.34																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
45–49	443	164718	1.00	–	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
≥50	406	149804	1.01	0.88–1.15	1.03	0.90–1.19																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
All cardiovascular diseases (ICD10: I00–I99)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	27	22822	1.58	1.04–2.41	1.53	1.00–2.39																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
40–44	55	55427.5	1.17	0.84–1.62	1.15	0.82–1.60																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
45–49	114	129717	1.00	–	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
≥50	101	120490	1.00	0.76–1.30	1.13	0.86–1.49																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Coronary heart disease (I20–I25.9)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	4	20384	5.43	1.48–19.93	8.77	2.07–37.16																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
40–44	2	49657.5	0.85	0.17–4.24	1.08	0.21–5.63																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
45–49	6	117688	1.00	–	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
≥50	4	109.397	0.79	0.22–2.81	0.76	0.18–3.23																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Cerebrovascular disease (I60–I69.9)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	16	21372	1.69	0.98–2.93	1.56	0.89–2.73																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
40–44	36	53577.5	1.22	0.82–1.83	1.22	0.81–1.84																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
45–49	72	125017	1.00	–	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
≥50	66	116588	1.06	0.76–1.49	1.21	0.86–1.71																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Other circulatory diseases (I00.0–I19.9, I26.0–I59.9, and I70.0–I99)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	7	20560	1.47	0.65–3.31	1.33	0.55–3.22																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
40–44	17	50927.5	1.21	0.68–2.17	1.08	0.59–1.97																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
45–49	36	120334	1.00	–	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
≥50	31	112239	1.00	0.62–1.62	1.10	0.67–1.82																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Age at menopause	Attained age <50				Attained age ≥50																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	No. died	Adjusted for age		Multivariate adjustment ^a	No. died	Adjusted for age		Multivariate adjustment ^a																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		Hazard ratio	95% CI			Hazard ratio	95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
All-causes																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	25	1.17	0.76–1.80	1.07	0.67–1.70	75	1.39	1.08–1.79																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
40–44	53	1.15	0.93–1.40	1.16	0.93–1.44	191	1.12	0.94–1.34																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
45–49	108	1.00	–	1.00	–	335	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
≥50	86	0.88	0.67–1.17	0.90	0.67–1.21	318	1.05	0.90–1.22																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
All cardiovascular diseases (ICD10: I00–I99)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	6	0.84	0.39–2.23	0.86	0.35–2.14	21	1.92	1.19–3.11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
40–44	16	1.19	0.65–2.16	1.20	0.64–2.26	39	1.12	0.77–1.65																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
45–49	33	1.00	–	1.00	–	81	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
≥50	26	0.82	0.49–1.37	0.81	0.48–1.36	75	1.07	0.76–1.46																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Coronary heart disease (I20–I25.9)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	1	2.59	0.24–28.54	–	–	3	7.35	1.57–34.14																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
40–44	0	–	–	–	–	2	1.24	0.22–6.80																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
45–49	2	1.00	–	1.00	–	4	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
≥50	2	0.99	0.90–1.07	–	–	2	0.62	0.11–3.39																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Cerebrovascular disease (I60–I69.9)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	3	0.69	0.21–2.28	0.61	0.19–2.11	13	2.40	1.29–4.45																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
40–44	12	1.27	0.63–2.56	1.35	0.65–2.81	24	1.17	0.72–1.92																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
45–49	23	1.00	–	1.00	–	49	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
≥50	20	0.81	0.50–1.35	0.82	0.50–1.30	46	1.13	0.75–1.69																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Other circulatory diseases (I00.0–I19.9, I26.0–I59.9, and I70.0–I99)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<40	2	1.29	0.27–6.05	1.35	0.26–6.58	5	1.58	0.61–4.09																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
40–44	4	1.37	0.39–4.23	1.35	0.39–4.43	13	1.14	0.59–2.21																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
45–49	8	1.00	–	1.00	–	28	1.00	–																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
≥50	4	0.51	0.16–1.76	0.50	0.17–1.89	27	1.15	0.68–1.95																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										

Hu, 1999	Design Prospective cohort study N total = 35.616	Aim of the study To examine the relation of age at natural menopause with risk of coronary heart disease and stroke in the Nurses'Health study Inclusion criteria Naturally postmenopausal women who never used estrogen replacement therapy and no diagnosed CVD at baseline. Period: 1976-1994 Exclusion criteria Women who experienced not natural menopause (ea radiotherapy, surgery and chemotherapy). Usage of postmenopausal hormones. Women having a diagnosis of CHD at baseline. The Nurses'Health Study cohort was established in 1976 when 121.700 female registered nurses aged 30-55 years completed a mailed questionnaire about their medical history and lifestyle.	Age of menopause < 40 years N = ?	Age of menopause 50-54 years N = ?	Primary outcomes: CHD (nonfatal MI or fatal CHD) Stroke Secondary outcomes: Follow up: 1976-1994; 354.326 person-years	Primary outcomes: <table><tr><th colspan="6">Age at Natural Menopause, y</th><th rowspan="2">RR†</th></tr><tr><th><40</th><th>40-44</th><th>45-49</th><th>50-54</th><th>≥55</th></tr><tr><td colspan="7">All women</td></tr><tr><td>Cases, No.‡</td><td>18</td><td>67</td><td>261</td><td>375</td><td>36</td><td>...</td></tr><tr><td>Person-years</td><td>6320</td><td>25 830</td><td>123 997</td><td>179 893</td><td>18 280</td><td>...</td></tr><tr><td>Incidence rate per 100 000 person-years</td><td>285 (153-416)</td><td>259 (197-321)</td><td>211 (185-236)</td><td>208 (187-230)</td><td>197 (132-261)</td><td>...</td></tr><tr><td>Age-adjusted RR</td><td>1.95 (1.21-3.13)</td><td>1.67 (1.28-2.17)</td><td>1.23 (1.05-1.44)</td><td>1.0 (ref)</td><td>0.82 (0.58-1.15)</td><td>1.05 (1.04-1.07)</td></tr><tr><td>Age- and smoking-adjusted RR</td><td>1.66 (1.03-2.68)</td><td>1.36 (1.05-1.76)</td><td>1.06 (0.90-1.25)</td><td>1.0</td><td>0.93 (0.66-1.31)</td><td>1.03 (1.01-1.05)</td></tr><tr><td>Multivariate RR§</td><td>1.53 (0.94-2.47)</td><td>1.42 (1.06-1.86)</td><td>1.10 (0.93-1.29)</td><td>1.0</td><td>0.95 (0.67-1.34)</td><td>1.03 (1.01-1.05)</td></tr><tr><td colspan="7">Never smokers</td></tr><tr><td>Cases, No.</td><td>2</td><td>7</td><td>50</td><td>105</td><td>19</td><td>...</td></tr><tr><td>Person-years</td><td>2172</td><td>8321</td><td>45 018</td><td>81 347</td><td>9855</td><td>...</td></tr><tr><td>Incidence rate per 100 000 person-years</td><td>92 (0-220)</td><td>84 (22-146)</td><td>111 (80-142)</td><td>129 (104-154)</td><td>193 (106-279)</td><td>...</td></tr><tr><td>Age-adjusted RR</td><td>1.07 (0.28-4.34)</td><td>0.94 (0.44-2.03)</td><td>1.11 (0.79-1.56)</td><td>1.0</td><td>1.23 (0.75-2.01)</td><td>1.00 (0.96-1.04)</td></tr><tr><td>Multivariate RR</td><td>0.92 (0.22-3.79)</td><td>1.06 (0.50-2.35)</td><td>1.12 (0.79-1.59)</td><td>1.0</td><td>1.33 (0.81-2.18)</td><td>1.00 (0.96-1.04)</td></tr><tr><td colspan="7">Past smokers</td></tr><tr><td>Cases, No.</td><td>4</td><td>17</td><td>54</td><td>104</td><td>8</td><td>...</td></tr><tr><td>Person-years</td><td>1790</td><td>7093</td><td>36 421</td><td>57 949</td><td>6158</td><td>...</td></tr><tr><td>Incidence rate per 100 000 person-years</td><td>223 (4-442)</td><td>240 (126-354)</td><td>148 (109-188)</td><td>179 (145-214)</td><td>130 (40-220)</td><td>...</td></tr><tr><td>Age-adjusted RR</td><td>1.74 (0.64-4.74)</td><td>1.77 (1.05-2.96)</td><td>1.02 (0.74-1.43)</td><td>1.0</td><td>0.61 (0.30-1.26)</td><td>1.06 (1.02-1.09)</td></tr><tr><td>Multivariate RR</td><td>1.23 (0.45-3.41)</td><td>1.79 (1.06-3.01)</td><td>1.02 (0.73-1.43)</td><td>1.0</td><td>0.64 (0.31-1.33)</td><td>1.05 (1.01-1.09)</td></tr><tr><td colspan="7">Current smokers¶</td></tr><tr><td>Cases, No.</td><td>12</td><td>43</td><td>154</td><td>166</td><td>9</td><td>...</td></tr><tr><td>Person-years</td><td>2359</td><td>10 418</td><td>42 551</td><td>40 595</td><td>2273</td><td>...</td></tr><tr><td>Incidence rate per 100 000 person-years</td><td>509 (221-797)</td><td>413 (289-536)</td><td>369 (311-427)</td><td>408 (347-471)</td><td>396 (137-654)</td><td>...</td></tr><tr><td>Age-adjusted RR</td><td>1.72 (0.95-3.11)</td><td>1.29 (0.92-1.82)</td><td>1.03 (0.82-1.29)</td><td>1.0</td><td>0.84 (0.42-1.65)</td><td>1.03 (1.01-1.05)</td></tr><tr><td>Multivariate RR</td><td>1.76 (0.97-3.22)</td><td>1.36 (0.96-1.92)</td><td>1.08 (0.86-1.36)</td><td>1.0</td><td>0.80 (0.40-1.57)</td><td>1.04 (1.01-1.07)</td></tr></table> *95% CIs are given in parentheses; ellipses indicate data not applicable. †For each 1-y decrease in age at natural menopause. ‡The number of cases in the smoking categories do not add up to the total number of cases because of missing smoking status for some participants. §Adjusted for time periods; age (continuous); body mass index (quintiles); parental history of myocardial infarction; history of high blood pressure, hypercholesterolemia, or diabetes; smoking (never, past, or ≥25 cigarettes/day); and parity (null or 1-2, 3-4, or ≥5 children). ¶Also adjusted for current smoking categories (1-14, 15-24, and ≥25 cigarettes/day). <table><tr><th colspan="6">Age at Natural Menopause, y</th><th rowspan="2">RR†</th></tr><tr><th><40</th><th>40-44</th><th>45-49</th><th>50-54</th><th>≥55</th></tr><tr><td colspan="7">Total stroke‡</td></tr><tr><td>Cases, No.</td><td>4</td><td>21</td><td>124</td><td>182</td><td>19</td><td>...</td></tr><tr><td>Person-years</td><td>6348</td><td>26 217</td><td>125 615</td><td>182 125</td><td>18 449</td><td>...</td></tr><tr><td>Incidence rate per 100 000 person-years</td><td>63 (1-125)</td><td>80 (46-114)</td><td>99 (81-116)</td><td>100 (85-114)</td><td>103 (57-149)</td><td>...</td></tr><tr><td>Age-adjusted RR</td><td>0.90 (0.33-2.44)</td><td>1.11 (0.70-1.75)</td><td>1.23 (0.98-1.55)</td><td>1.0</td><td>0.88 (0.55-1.41)</td><td>1.03 (1.00-1.05)</td></tr><tr><td>Multivariate RR§</td><td>0.74 (0.27-2.00)</td><td>0.95 (0.60-1.51)</td><td>1.13 (0.89-1.43)</td><td>1.0</td><td>0.98 (0.61-1.58)</td><td>1.01 (0.98-1.04)</td></tr><tr><td colspan="7">Ischemic stroke</td></tr><tr><td>Cases, No.</td><td>0</td><td>12</td><td>71</td><td>114</td><td>8</td><td>...</td></tr><tr><td>Incidence rate per 100 000 person-years</td><td>37 (16-58)</td><td>57 (43-70)</td><td>63 (51-74)</td><td>63 (51-74)</td><td>43 (13-73)</td><td>...</td></tr><tr><td>Age-adjusted RR</td><td>0.86 (0.48-1.57)</td><td>1.18 (0.87-1.59)</td><td>1.0</td><td>0.56 (0.27-1.15)</td><td>1.02 (0.98-1.06)</td><td>...</td></tr><tr><td>Multivariate RR</td><td>0.76 (0.42-1.39)</td><td>1.10 (0.81-1.49)</td><td>1.0</td><td>0.62 (0.30-1.28)</td><td>1.01 (0.97-1.04)</td><td>...</td></tr><tr><td colspan="7">Hemorrhagic stroke</td></tr><tr><td>Cases, No.</td><td>1</td><td>7</td><td>29</td><td>33</td><td>7</td><td>...</td></tr><tr><td>Incidence rate per 100 000 person-years</td><td>25 (8-42)</td><td>23 (15-31)</td><td>18 (12-24)</td><td>38 (10-66)</td><td>...</td><td>...</td></tr><tr><td>Age-adjusted RR</td><td>1.66 (0.76-3.64)</td><td>1.44 (0.87-2.40)</td><td>1.0</td><td>1.98 (0.87-4.50)</td><td>1.04 (0.99-1.10)</td><td>...</td></tr><tr><td>Multivariate RR</td><td>1.50 (0.68-3.33)</td><td>1.33 (0.80-2.23)</td><td>1.0</td><td>2.17 (0.95-4.96)</td><td>1.03 (0.97-1.10)</td><td>...</td></tr></table> *95% CIs are given in parentheses; ellipses indicate data not applicable. †For each 1-y decrease in age at natural menopause. ‡Strokes of unclassified type (68 cases) were included in total stroke but not analyzed separately. §Adjusting for the same variables in Table 1.	Age at Natural Menopause, y						RR†	<40	40-44	45-49	50-54	≥55	All women							Cases, No.‡	18	67	261	375	36	...	Person-years	6320	25 830	123 997	179 893	18 280	...	Incidence rate per 100 000 person-years	285 (153-416)	259 (197-321)	211 (185-236)	208 (187-230)	197 (132-261)	...	Age-adjusted RR	1.95 (1.21-3.13)	1.67 (1.28-2.17)	1.23 (1.05-1.44)	1.0 (ref)	0.82 (0.58-1.15)	1.05 (1.04-1.07)	Age- and smoking-adjusted RR	1.66 (1.03-2.68)	1.36 (1.05-1.76)	1.06 (0.90-1.25)	1.0	0.93 (0.66-1.31)	1.03 (1.01-1.05)	Multivariate RR§	1.53 (0.94-2.47)	1.42 (1.06-1.86)	1.10 (0.93-1.29)	1.0	0.95 (0.67-1.34)	1.03 (1.01-1.05)	Never smokers							Cases, No.	2	7	50	105	19	...	Person-years	2172	8321	45 018	81 347	9855	...	Incidence rate per 100 000 person-years	92 (0-220)	84 (22-146)	111 (80-142)	129 (104-154)	193 (106-279)	...	Age-adjusted RR	1.07 (0.28-4.34)	0.94 (0.44-2.03)	1.11 (0.79-1.56)	1.0	1.23 (0.75-2.01)	1.00 (0.96-1.04)	Multivariate RR	0.92 (0.22-3.79)	1.06 (0.50-2.35)	1.12 (0.79-1.59)	1.0	1.33 (0.81-2.18)	1.00 (0.96-1.04)	Past smokers							Cases, No.	4	17	54	104	8	...	Person-years	1790	7093	36 421	57 949	6158	...	Incidence rate per 100 000 person-years	223 (4-442)	240 (126-354)	148 (109-188)	179 (145-214)	130 (40-220)	...	Age-adjusted RR	1.74 (0.64-4.74)	1.77 (1.05-2.96)	1.02 (0.74-1.43)	1.0	0.61 (0.30-1.26)	1.06 (1.02-1.09)	Multivariate RR	1.23 (0.45-3.41)	1.79 (1.06-3.01)	1.02 (0.73-1.43)	1.0	0.64 (0.31-1.33)	1.05 (1.01-1.09)	Current smokers¶							Cases, No.	12	43	154	166	9	...	Person-years	2359	10 418	42 551	40 595	2273	...	Incidence rate per 100 000 person-years	509 (221-797)	413 (289-536)	369 (311-427)	408 (347-471)	396 (137-654)	...	Age-adjusted RR	1.72 (0.95-3.11)	1.29 (0.92-1.82)	1.03 (0.82-1.29)	1.0	0.84 (0.42-1.65)	1.03 (1.01-1.05)	Multivariate RR	1.76 (0.97-3.22)	1.36 (0.96-1.92)	1.08 (0.86-1.36)	1.0	0.80 (0.40-1.57)	1.04 (1.01-1.07)	Age at Natural Menopause, y						RR†	<40	40-44	45-49	50-54	≥55	Total stroke‡							Cases, No.	4	21	124	182	19	...	Person-years	6348	26 217	125 615	182 125	18 449	...	Incidence rate per 100 000 person-years	63 (1-125)	80 (46-114)	99 (81-116)	100 (85-114)	103 (57-149)	...	Age-adjusted RR	0.90 (0.33-2.44)	1.11 (0.70-1.75)	1.23 (0.98-1.55)	1.0	0.88 (0.55-1.41)	1.03 (1.00-1.05)	Multivariate RR§	0.74 (0.27-2.00)	0.95 (0.60-1.51)	1.13 (0.89-1.43)	1.0	0.98 (0.61-1.58)	1.01 (0.98-1.04)	Ischemic stroke							Cases, No.	0	12	71	114	8	...	Incidence rate per 100 000 person-years	37 (16-58)	57 (43-70)	63 (51-74)	63 (51-74)	43 (13-73)	...	Age-adjusted RR	0.86 (0.48-1.57)	1.18 (0.87-1.59)	1.0	0.56 (0.27-1.15)	1.02 (0.98-1.06)	...	Multivariate RR	0.76 (0.42-1.39)	1.10 (0.81-1.49)	1.0	0.62 (0.30-1.28)	1.01 (0.97-1.04)	...	Hemorrhagic stroke							Cases, No.	1	7	29	33	7	...	Incidence rate per 100 000 person-years	25 (8-42)	23 (15-31)	18 (12-24)	38 (10-66)	...	...	Age-adjusted RR	1.66 (0.76-3.64)	1.44 (0.87-2.40)	1.0	1.98 (0.87-4.50)	1.04 (0.99-1.10)	...	Multivariate RR	1.50 (0.68-3.33)	1.33 (0.80-2.23)	1.0	2.17 (0.95-4.96)	1.03 (0.97-1.10)	...	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, due to self-reporting age at menopause. Method of assessing the outcome appropriately: Information was obtained in 1976 and updated every 2 years by mailed questionnaires. Study physicians with no knowledge of risk factor status reviewed the medical records. Impact assessor blinded: Selective loss to follow up: They estimated that follow-up for the deaths was 98% complete. Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for age, smoking, BMI, family history of MI, high blood pressure, hypercholesterolemia, diabetes, parity. Funding: Not reported
Age at Natural Menopause, y						RR†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<40	40-44	45-49	50-54	≥55																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
All women																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Cases, No.‡	18	67	261	375	36	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Person-years	6320	25 830	123 997	179 893	18 280	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Incidence rate per 100 000 person-years	285 (153-416)	259 (197-321)	211 (185-236)	208 (187-230)	197 (132-261)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Age-adjusted RR	1.95 (1.21-3.13)	1.67 (1.28-2.17)	1.23 (1.05-1.44)	1.0 (ref)	0.82 (0.58-1.15)	1.05 (1.04-1.07)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Age- and smoking-adjusted RR	1.66 (1.03-2.68)	1.36 (1.05-1.76)	1.06 (0.90-1.25)	1.0	0.93 (0.66-1.31)	1.03 (1.01-1.05)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Multivariate RR§	1.53 (0.94-2.47)	1.42 (1.06-1.86)	1.10 (0.93-1.29)	1.0	0.95 (0.67-1.34)	1.03 (1.01-1.05)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Never smokers																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Cases, No.	2	7	50	105	19	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Person-years	2172	8321	45 018	81 347	9855	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Incidence rate per 100 000 person-years	92 (0-220)	84 (22-146)	111 (80-142)	129 (104-154)	193 (106-279)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Age-adjusted RR	1.07 (0.28-4.34)	0.94 (0.44-2.03)	1.11 (0.79-1.56)	1.0	1.23 (0.75-2.01)	1.00 (0.96-1.04)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Multivariate RR	0.92 (0.22-3.79)	1.06 (0.50-2.35)	1.12 (0.79-1.59)	1.0	1.33 (0.81-2.18)	1.00 (0.96-1.04)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Past smokers																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Cases, No.	4	17	54	104	8	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Person-years	1790	7093	36 421	57 949	6158	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Incidence rate per 100 000 person-years	223 (4-442)	240 (126-354)	148 (109-188)	179 (145-214)	130 (40-220)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Age-adjusted RR	1.74 (0.64-4.74)	1.77 (1.05-2.96)	1.02 (0.74-1.43)	1.0	0.61 (0.30-1.26)	1.06 (1.02-1.09)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Multivariate RR	1.23 (0.45-3.41)	1.79 (1.06-3.01)	1.02 (0.73-1.43)	1.0	0.64 (0.31-1.33)	1.05 (1.01-1.09)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Current smokers¶																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Cases, No.	12	43	154	166	9	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Person-years	2359	10 418	42 551	40 595	2273	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Incidence rate per 100 000 person-years	509 (221-797)	413 (289-536)	369 (311-427)	408 (347-471)	396 (137-654)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Age-adjusted RR	1.72 (0.95-3.11)	1.29 (0.92-1.82)	1.03 (0.82-1.29)	1.0	0.84 (0.42-1.65)	1.03 (1.01-1.05)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Multivariate RR	1.76 (0.97-3.22)	1.36 (0.96-1.92)	1.08 (0.86-1.36)	1.0	0.80 (0.40-1.57)	1.04 (1.01-1.07)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Age at Natural Menopause, y						RR†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<40	40-44	45-49	50-54	≥55																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Total stroke‡																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Cases, No.	4	21	124	182	19	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Person-years	6348	26 217	125 615	182 125	18 449	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Incidence rate per 100 000 person-years	63 (1-125)	80 (46-114)	99 (81-116)	100 (85-114)	103 (57-149)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Age-adjusted RR	0.90 (0.33-2.44)	1.11 (0.70-1.75)	1.23 (0.98-1.55)	1.0	0.88 (0.55-1.41)	1.03 (1.00-1.05)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Multivariate RR§	0.74 (0.27-2.00)	0.95 (0.60-1.51)	1.13 (0.89-1.43)	1.0	0.98 (0.61-1.58)	1.01 (0.98-1.04)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Ischemic stroke																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Cases, No.	0	12	71	114	8	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Incidence rate per 100 000 person-years	37 (16-58)	57 (43-70)	63 (51-74)	63 (51-74)	43 (13-73)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Age-adjusted RR	0.86 (0.48-1.57)	1.18 (0.87-1.59)	1.0	0.56 (0.27-1.15)	1.02 (0.98-1.06)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Multivariate RR	0.76 (0.42-1.39)	1.10 (0.81-1.49)	1.0	0.62 (0.30-1.28)	1.01 (0.97-1.04)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Hemorrhagic stroke																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Cases, No.	1	7	29	33	7	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Incidence rate per 100 000 person-years	25 (8-42)	23 (15-31)	18 (12-24)	38 (10-66)	...	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Age-adjusted RR	1.66 (0.76-3.64)	1.44 (0.87-2.40)	1.0	1.98 (0.87-4.50)	1.04 (0.99-1.10)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Multivariate RR	1.50 (0.68-3.33)	1.33 (0.80-2.23)	1.0	2.17 (0.95-4.96)	1.03 (0.97-1.10)	...																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Jacobsen, 1999	Design Prospective	Aim of the study Our hypothesis	Age at menopause	Age at menopause	Primary outcomes:	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							

	cohort study N total = 5279	was that age at menopause was inversely related to ischemic heart disease mortality. Inclusion criteria Naturally postmenopausal between 35-60 years Exclusion criteria Women with ischemic heart disease at start of follow-up. They have reanalyzed the Adventist Health Study data (Snowdon, 1989), but with a substantially longer follow-up.	35-40 years N = 286	49-51 years N = 1520	Mortality from IHD Secondary outcomes: Follow up: 1976-1988	TABLE 2. Ischemic heart disease mortality according to age at natural menopause in women who denied ischemic heart disease at start of follow-up; number of women and deaths and relative risk with 95% confidence interval <table> <tr> <th rowspan="2">Age at menopause</th><th rowspan="2">Person-years^a</th><th colspan="2">Number of</th><th colspan="2">All women</th><th colspan="2">Women who never had used postmenopausal estrogen</th></tr> <tr> <th>Women^a</th><th>Deaths^a</th><th>Unadjusted</th><th>Adjusted^b</th><th>Unadjusted</th><th>Adjusted^b</th></tr> <tr> <td>35-40</td><td>2,718</td><td>286</td><td>30</td><td>1.8 (1.2-2.7)</td><td>1.5 (1.0-2.3)</td><td>2.0 (1.2-3.3)</td><td>1.7 (1.0-2.8)</td></tr> <tr> <td>41-44</td><td>3,943</td><td>368</td><td>26</td><td>1.3 (0.9-2.1)</td><td>1.2 (0.8-1.9)</td><td>1.1 (0.6-2.0)</td><td>1.1 (0.6-1.9)</td></tr> <tr> <td>45-48</td><td>14,254</td><td>1,368</td><td>91</td><td>1.2 (0.9-1.6)</td><td>1.1 (0.8-1.5)</td><td>1.1 (0.8-1.6)</td><td>1.0 (0.7-1.5)</td></tr> <tr> <td>49-51</td><td>16,029</td><td>1,520</td><td>75</td><td>1.0 —</td><td>1.0 —</td><td>1.0 —</td><td>1.0 —</td></tr> <tr> <td>52-55</td><td>15,676</td><td>1,455</td><td>65</td><td>1.0 (0.7-1.3)</td><td>0.9 (0.6-1.2)</td><td>1.1 (0.7-1.7)</td><td>1.0 (0.7-1.6)</td></tr> <tr> <td>56-60</td><td>3,030</td><td>282</td><td>21</td><td>1.4 (0.9-2.2)</td><td>1.3 (0.8-2.1)</td><td>1.9 (1.1-3.4)</td><td>1.8 (1.0-3.2)</td></tr> <tr> <td colspan="4">P value for linear trend</td><td>0.03</td><td>0.05</td><td>0.4</td><td>0.6</td></tr> <tr> <td colspan="4">P value for second order term of age at menopause</td><td>0.05</td><td>0.09</td><td>0.001</td><td>0.004</td></tr> </table> ^aThe number of person-years, women, and deaths refers to the analysis for all women. A total of 226 ischemic heart disease deaths occurred in 2659 women who never had used postmenopausal estrogens. The number of cases in the different age at menopause groups were: 25, 15, 59, 49, 42, and 16, respectively. ^bAdjusted for diabetes, hypertension, parity, age at first birth, and physical activity in leisure. Secondary outcomes:	Age at menopause	Person-years ^a	Number of		All women		Women who never had used postmenopausal estrogen		Women ^a	Deaths ^a	Unadjusted	Adjusted ^b	Unadjusted	Adjusted ^b	35-40	2,718	286	30	1.8 (1.2-2.7)	1.5 (1.0-2.3)	2.0 (1.2-3.3)	1.7 (1.0-2.8)	41-44	3,943	368	26	1.3 (0.9-2.1)	1.2 (0.8-1.9)	1.1 (0.6-2.0)	1.1 (0.6-1.9)	45-48	14,254	1,368	91	1.2 (0.9-1.6)	1.1 (0.8-1.5)	1.1 (0.8-1.6)	1.0 (0.7-1.5)	49-51	16,029	1,520	75	1.0 —	1.0 —	1.0 —	1.0 —	52-55	15,676	1,455	65	1.0 (0.7-1.3)	0.9 (0.6-1.2)	1.1 (0.7-1.7)	1.0 (0.7-1.6)	56-60	3,030	282	21	1.4 (0.9-2.2)	1.3 (0.8-2.1)	1.9 (1.1-3.4)	1.8 (1.0-3.2)	P value for linear trend				0.03	0.05	0.4	0.6	P value for second order term of age at menopause				0.05	0.09	0.001	0.004	Selection bias: Possible, due to self-reporting age of menopause. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. By questionnaires. Death certificates were obtained, and the ICD-9 code for underlying cause of death was assigned by an experienced nosologist. Any one of codes 410-414 was used as the definition of ischemic heart disease. Selective loss to follow up: Validity studies suggest that at most 3%-4% of the persons were lost to follow-up. Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for diabetes, hypertension, parity, age at first birth and physical activity in leisure. Further adjustments for level of education, body mass index, current (when filling in the questionnaire) use of estrogen, ever-smoking, vegetarian status, frequency of consumption of nuts, and proportion of energy from saturated and polyunsaturated fat did not give a better fit of the model (P0.5) and did not change the point estimates. Funding: Not reported.
Age at menopause	Person-years ^a	Number of		All women		Women who never had used postmenopausal estrogen																																																																															
		Women ^a	Deaths ^a	Unadjusted	Adjusted ^b	Unadjusted	Adjusted ^b																																																																														
35-40	2,718	286	30	1.8 (1.2-2.7)	1.5 (1.0-2.3)	2.0 (1.2-3.3)	1.7 (1.0-2.8)																																																																														
41-44	3,943	368	26	1.3 (0.9-2.1)	1.2 (0.8-1.9)	1.1 (0.6-2.0)	1.1 (0.6-1.9)																																																																														
45-48	14,254	1,368	91	1.2 (0.9-1.6)	1.1 (0.8-1.5)	1.1 (0.8-1.6)	1.0 (0.7-1.5)																																																																														
49-51	16,029	1,520	75	1.0 —	1.0 —	1.0 —	1.0 —																																																																														
52-55	15,676	1,455	65	1.0 (0.7-1.3)	0.9 (0.6-1.2)	1.1 (0.7-1.7)	1.0 (0.7-1.6)																																																																														
56-60	3,030	282	21	1.4 (0.9-2.2)	1.3 (0.8-2.1)	1.9 (1.1-3.4)	1.8 (1.0-3.2)																																																																														
P value for linear trend				0.03	0.05	0.4	0.6																																																																														
P value for second order term of age at menopause				0.05	0.09	0.001	0.004																																																																														
Jacobsen, 2004	Design Cohort study N total = 19 731	Aim of the study To investigate the relationship between age at natural menopause and stroke mortality in a Norwegian cohort Inclusion criteria - Exclusion criteria	Menopause ≤40 N = 1054	Menopause 50-52 N = 6917	Primary outcomes: Fatal stroke Secondary outcomes: Follow up: 20.6	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected, but no information about HT use. Method of assessing the outcome appropriately: Between 1956 and 1959, all women in the 3 Norwegian counties of Vestfold, Aust-Agder, and Nord-Trøndelag were invited to attend a																																																																														

		- unilateral or Bilateral oophorectomy, other ovarian operations, hysterectomy, or Unspecified operations on the womb				TABLE 1. Stroke Mortality According to Age at Natural Menopause <table><tr><th>Age at Menopause, y</th><th>No. of Women</th><th>No. of Person Years</th><th>No. of Stroke Deaths</th><th>RR (95 % CI)</th></tr><tr><td>≤40</td><td>1054</td><td>22 594</td><td>157</td><td>0.94 (0.79, 1.11)</td></tr><tr><td>41–43</td><td>1267</td><td>27 596</td><td>201</td><td>0.96 (0.83, 1.11)</td></tr><tr><td>44–46</td><td>2823</td><td>60 531</td><td>472</td><td>0.99 (0.89, 1.10)</td></tr><tr><td>47–49</td><td>5135</td><td>109 849</td><td>907</td><td>0.99 (0.91, 1.08)</td></tr><tr><td>50–52</td><td>6917</td><td>138 382</td><td>1309</td><td>1.00 (Reference)</td></tr><tr><td>53–55</td><td>2217</td><td>43 073</td><td>443</td><td>1.00 (0.89, 1.11)</td></tr><tr><td>56–60</td><td>318</td><td>5368</td><td>72</td><td>1.08 (0.85, 1.37)</td></tr><tr><td colspan="3">Mean increase in mortality (%)*</td><td colspan="2">1.0 (–1.5, 3.6)</td></tr><tr><td colspan="3">P value for linear trend</td><td colspan="2">0.44</td></tr></table> RR indicates relative risk. *Mean increase in stroke mortality (in %) associated with a 3-year increase in age at menopause (95% CI). Age at menopause included in the model as continuous (1-year interval) variable. Results are based on the Cox proportional hazards model and adjusted for attained age, county, occupational group, and birth cohort. screening program for early diagnosis of breast cancer. the women were asked their age when menstruation stopped, which was recorded as age at menopause Selective loss to follow up: Yes, reported. Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: Not reported	Age at Menopause, y	No. of Women	No. of Person Years	No. of Stroke Deaths	RR (95 % CI)	≤40	1054	22 594	157	0.94 (0.79, 1.11)	41–43	1267	27 596	201	0.96 (0.83, 1.11)	44–46	2823	60 531	472	0.99 (0.89, 1.10)	47–49	5135	109 849	907	0.99 (0.91, 1.08)	50–52	6917	138 382	1309	1.00 (Reference)	53–55	2217	43 073	443	1.00 (0.89, 1.11)	56–60	318	5368	72	1.08 (0.85, 1.37)	Mean increase in mortality (%)*			1.0 (–1.5, 3.6)		P value for linear trend			0.44	
Age at Menopause, y	No. of Women	No. of Person Years	No. of Stroke Deaths	RR (95 % CI)																																																				
≤40	1054	22 594	157	0.94 (0.79, 1.11)																																																				
41–43	1267	27 596	201	0.96 (0.83, 1.11)																																																				
44–46	2823	60 531	472	0.99 (0.89, 1.10)																																																				
47–49	5135	109 849	907	0.99 (0.91, 1.08)																																																				
50–52	6917	138 382	1309	1.00 (Reference)																																																				
53–55	2217	43 073	443	1.00 (0.89, 1.11)																																																				
56–60	318	5368	72	1.08 (0.85, 1.37)																																																				
Mean increase in mortality (%)*			1.0 (–1.5, 3.6)																																																					
P value for linear trend			0.44																																																					

Knauff, 2008	Design Case-control study N total = 288	Aim of the study To study the effect of cessation of ovarian function on the lipid profile independent of effects of advanced chronological age. Inclusion criteria Women younger than 40 years at the time of screening and in a fasting state. Period: Oct 2004 – Jan 2007 Exclusion criteria Diabetes Mellitus Incomplete lipid profile Hormone therapy within the pas 6 weeks	POF (<40 years) N = 90	Women < 40 years not menopausal and not using oral contraceptives N = 198	Primary outcomes: Triglycerides, total HDL, LDL Secondary outcomes: Follow up: No	Primary outcomes: <table><tr><th colspan="5">TABLE 2. Lipid profile adjusted for age, BMI, and smoking</th></tr><tr><th></th><th colspan="2">Estimated marginal (mean ± SEM)</th><th></th><th></th></tr><tr><th></th><th>POF (n = 90)</th><th>Controls (n = 198)</th><th>Difference POF vs controls</th><th>95% CI</th></tr><tr><td>log TG, mmol/L</td><td>-0.03 ± 0.05</td><td>-0.29 ± 0.04</td><td>0.17</td><td>0.06-0.29</td></tr><tr><td>Total C, mmol/L</td><td>4.67 ± 0.11</td><td>4.78 ± 0.08</td><td>-0.11</td><td>-0.35-0.12</td></tr><tr><td>HDL-C, mmol/L</td><td>1.45 ± 0.04</td><td>1.51 ± 0.03</td><td>-0.07</td><td>-0.16-0.03</td></tr><tr><td>LDL-C, mmol/L</td><td>2.76 ± 0.10</td><td>2.85 ± 0.07</td><td>-0.09</td><td>-0.31-0.13</td></tr></table> BMI, body mass index; POF, premature ovarian failure; C, cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein. To convert to conventional units (mg/dL), multiply TG by 88.495 and total, HDL-C, and LDL-C by 38.61. Although all mean values in the women with POF are within the normal physiological range, women with POF had significantly higher plasma TG concentrations compared with controls, Secondary outcomes:	TABLE 2. Lipid profile adjusted for age, BMI, and smoking						Estimated marginal (mean ± SEM)					POF (n = 90)	Controls (n = 198)	Difference POF vs controls	95% CI	log TG, mmol/L	-0.03 ± 0.05	-0.29 ± 0.04	0.17	0.06-0.29	Total C, mmol/L	4.67 ± 0.11	4.78 ± 0.08	-0.11	-0.35-0.12	HDL-C, mmol/L	1.45 ± 0.04	1.51 ± 0.03	-0.07	-0.16-0.03	LDL-C, mmol/L	2.76 ± 0.10	2.85 ± 0.07	-0.09	-0.31-0.13	Clearly defined groups: Yes Selection bias: No Method of assessing the outcome appropriately: Yes Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for age, body mass index, and smoking. Funding: None reported
TABLE 2. Lipid profile adjusted for age, BMI, and smoking																																										
	Estimated marginal (mean ± SEM)																																									
	POF (n = 90)	Controls (n = 198)	Difference POF vs controls	95% CI																																						
log TG, mmol/L	-0.03 ± 0.05	-0.29 ± 0.04	0.17	0.06-0.29																																						
Total C, mmol/L	4.67 ± 0.11	4.78 ± 0.08	-0.11	-0.35-0.12																																						
HDL-C, mmol/L	1.45 ± 0.04	1.51 ± 0.03	-0.07	-0.16-0.03																																						
LDL-C, mmol/L	2.76 ± 0.10	2.85 ± 0.07	-0.09	-0.31-0.13																																						

Lokkegaard, 2006	Design Prospective cohort study N total = 7102	Aim of the study To analyze whether early menopause based on various causes are independent risk factors for ischaemic heart disease, and to investigate whether the risks are modified by use of HT. Inclusion criteria Female above 44 years Postmenopausal age available Free of previous cancer or major CVD Spontaneous menopause Exclusion criteria	Spontaneous menopause <40 years N = 96	Spontaneous menopause >45 years N = 5973	Primary outcomes: Ischemic heart disease Secondary outcomes: Follow up: 1993 - 1998	Primary outcomes: <table><tr><td colspan="4">Table 2 Rates and hazard ratios (95% confidence intervals) from age corrected univariate and multivariate Cox Proportional Hazard models on menopausal age and subsequent risk of first ever ischaemic heart disease until end of 1998</td></tr><tr><td>Menopausal age definition</td><td colspan="3">Age at menopause</td></tr><tr><td></td><td><40 years, n = 380</td><td>40–45 years, n = 1967</td><td>>45 years, n = 8186</td></tr><tr><td>Spontaneous</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cases (person time)</td><td>9(922)</td><td>25(4301)</td><td>150(32312)</td></tr><tr><td>Rate/1000</td><td>9.8(5.1–18.8)</td><td>5.8(3.9–8.6)</td><td>4.8(3.7–6.3)</td></tr><tr><td>Univariate</td><td>2.4(1.2–4.8)</td><td>1.3(0.8–2.1)</td><td>Ref.</td></tr><tr><td>Multivariate^a</td><td>2.2(1.0–4.9)</td><td>1.2(0.7–2.0)</td><td>Ref.</td></tr></table> Menopausal age is defined through age of ovariectomy, age of spontaneous occurrence or age of HT start and for all merged. ^a Results from the multivariate models are corrected for smoking, self-rated health, use of HT, body-mass index, presence of hypertension, angina and diabetes. Secondary outcomes:	Table 2 Rates and hazard ratios (95% confidence intervals) from age corrected univariate and multivariate Cox Proportional Hazard models on menopausal age and subsequent risk of first ever ischaemic heart disease until end of 1998				Menopausal age definition	Age at menopause				<40 years, n = 380	40–45 years, n = 1967	>45 years, n = 8186	Spontaneous				Cases (person time)	9(922)	25(4301)	150(32312)	Rate/1000	9.8(5.1–18.8)	5.8(3.9–8.6)	4.8(3.7–6.3)	Univariate	2.4(1.2–4.8)	1.3(0.8–2.1)	Ref.	Multivariate ^a	2.2(1.0–4.9)	1.2(0.7–2.0)	Ref.	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, menopausal age was collected retrospectively and information on confounding was obtained at baseline in 1993, and for some of the women this time was close to their menopause while for others this time was long ago. Method of assessing the outcome appropriately: Yes, a questionnaire was mailed to all female member of the Danish Nurse Association above 44 years in 1993. Death of ischaemic heart disease was obtained from the National registers of Hospital Discharges. Selective loss to follow up: Not reported, but not expected. Identification confounders and correction in analysis: Yes, Multivariate models were fitted with smoking, hypertension, selfrated health, body-mass index, angina, diabetes and use of HT. Funding: Yes, Danish Heart Association
Table 2 Rates and hazard ratios (95% confidence intervals) from age corrected univariate and multivariate Cox Proportional Hazard models on menopausal age and subsequent risk of first ever ischaemic heart disease until end of 1998																																							
Menopausal age definition	Age at menopause																																						
	<40 years, n = 380	40–45 years, n = 1967	>45 years, n = 8186																																				
Spontaneous																																							
Cases (person time)	9(922)	25(4301)	150(32312)																																				
Rate/1000	9.8(5.1–18.8)	5.8(3.9–8.6)	4.8(3.7–6.3)																																				
Univariate	2.4(1.2–4.8)	1.3(0.8–2.1)	Ref.																																				
Multivariate ^a	2.2(1.0–4.9)	1.2(0.7–2.0)	Ref.																																				

Senoz, 1996	Design Case-control study N total = 86	Aim of the study To assess the risks for CVD and the contribution of aging in estrogen-deprived women. Inclusion criteria Group 1: May 92 – July 94 POF No DM or previous cardiovascular disease Group 2: Spontaneous natural menopause with at least 1 year of amenorrhea. Normal BP, within 20% of their ideal weight and not smoking less than 5 cigarettes a day. No HRT. No DM or previous cardiovascular disease Group 3: Regularly menstruating, no OAC, no exercise or diet program. Exclusion criteria Special diet Special exercise program Excessive obesity	Group 1: POF N = 41 Group 2: Natural menopause N = 30	Women at reproductive age N = 15	Primary outcomes: Family and personal history for CVD, smoking, oral contraceptive usage, physical examination, blood pressure, BMI, blood level of fasting insulin, diabetes mellitus, and the levels of lipoprotein proteins Secondary outcomes: Follow up: No	Primary outcomes: Univariate correlation analysis showed that the period of amenorrhea was negatively correlated with the bone mineral density in the POF group and with the level of prolactin in the natural menopause group. Table 3 The correlation between the period of amenorrhea and other parameters of menopause and POF groups. <table><tr><th>Period of amenorrhea</th><th>Menopause</th><th>Premature ovarian failure</th></tr><tr><td>Estradiol (pg/ml)</td><td>0.371</td><td>−0.119</td></tr><tr><td>FSH (IU/ml)</td><td>−0.187</td><td>0.235</td></tr><tr><td>LH (IU/ml)</td><td>−0.119</td><td>0.004</td></tr><tr><td>PRL</td><td>−0.446*</td><td>−0.116</td></tr><tr><td>TSH</td><td>−0.001</td><td>−0.059</td></tr><tr><td>Total cholesterol (mg/dl)</td><td>0.107</td><td>0.132</td></tr><tr><td>HDL cholesterol (mg/dl)</td><td>0.082</td><td>−0.178</td></tr><tr><td>VLDL cholesterol (mg/dl)</td><td>−0.098</td><td>0.126</td></tr><tr><td>LDL cholesterol (mg/dl)</td><td>0.108</td><td>0.250</td></tr><tr><td>HDL/total cholesterol</td><td>−0.091</td><td>−0.180</td></tr><tr><td>Bone mineral density</td><td>−0.102</td><td>−0.454*</td></tr><tr><td>Blood fasting glucose (mg/dl)</td><td>0.035</td><td>0.090</td></tr><tr><td>Insulin (IU/ml)</td><td>0.068</td><td>−0.230</td></tr><tr><td>Insulin/blood fasting glucose</td><td>0.159</td><td>−0.267</td></tr></table> *P < 0.01. Correlation Coefficient (Pearson Correlation Coefficient) No correlation of chronological age with any of the parameters in both study groups was found	Period of amenorrhea	Menopause	Premature ovarian failure	Estradiol (pg/ml)	0.371	−0.119	FSH (IU/ml)	−0.187	0.235	LH (IU/ml)	−0.119	0.004	PRL	−0.446*	−0.116	TSH	−0.001	−0.059	Total cholesterol (mg/dl)	0.107	0.132	HDL cholesterol (mg/dl)	0.082	−0.178	VLDL cholesterol (mg/dl)	−0.098	0.126	LDL cholesterol (mg/dl)	0.108	0.250	HDL/total cholesterol	−0.091	−0.180	Bone mineral density	−0.102	−0.454*	Blood fasting glucose (mg/dl)	0.035	0.090	Insulin (IU/ml)	0.068	−0.230	Insulin/blood fasting glucose	0.159	−0.267	Clearly defined groups: Yes Selection bias: No, none of these patients had taken any hormone replacement therapy Method of assessing the outcome appropriately: Yes Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Not reported
Period of amenorrhea	Menopause	Premature ovarian failure																																																		
Estradiol (pg/ml)	0.371	−0.119																																																		
FSH (IU/ml)	−0.187	0.235																																																		
LH (IU/ml)	−0.119	0.004																																																		
PRL	−0.446*	−0.116																																																		
TSH	−0.001	−0.059																																																		
Total cholesterol (mg/dl)	0.107	0.132																																																		
HDL cholesterol (mg/dl)	0.082	−0.178																																																		
VLDL cholesterol (mg/dl)	−0.098	0.126																																																		
LDL cholesterol (mg/dl)	0.108	0.250																																																		
HDL/total cholesterol	−0.091	−0.180																																																		
Bone mineral density	−0.102	−0.454*																																																		
Blood fasting glucose (mg/dl)	0.035	0.090																																																		
Insulin (IU/ml)	0.068	−0.230																																																		
Insulin/blood fasting glucose	0.159	−0.267																																																		

						<table><tr><td colspan="3">Table 4</td></tr><tr><td colspan="3">Correlation between age of patients and other parameters of menopause and POF groups.</td></tr><tr><td>Age of patients (years)</td><td>Menopause</td><td>Premature ovarian failure</td></tr><tr><td>Estradiol (pg/ml)</td><td>0.161</td><td>0.231</td></tr><tr><td>FSH (IU/ml)</td><td>0.088</td><td>-0.040</td></tr><tr><td>LH (IU/ml)</td><td>-0.036</td><td>-0.139</td></tr><tr><td>PRL</td><td>-0.527*</td><td>-0.080</td></tr><tr><td>TSH</td><td>-0.011</td><td>-0.128</td></tr><tr><td>Total cholesterol (mg/dl)</td><td>0.177</td><td>0.172</td></tr><tr><td>HDL cholesterol (mg/dl)</td><td>0.020</td><td>-0.23</td></tr><tr><td>VLDL cholesterol (mg/dl)</td><td>0.067</td><td>0.311</td></tr><tr><td>LDL cholesterol (mg/dl)</td><td>0.114</td><td>0.162</td></tr><tr><td>HDL/total cholesterol (%)</td><td>-0.121</td><td>-0.283</td></tr><tr><td>Bone mineral density</td><td>-0.268</td><td>-0.332</td></tr><tr><td>Blood fasting glucose (mg/dl)</td><td>-0.059</td><td>0.195</td></tr><tr><td>Insulin (IU/ml)</td><td>0.001</td><td>0.229</td></tr><tr><td>Insulin/blood fasting glucose</td><td>0.027</td><td>0.184</td></tr></table> *P < 0.01. Correlation coefficient (Pearson correlation coefficient)	Table 4			Correlation between age of patients and other parameters of menopause and POF groups.			Age of patients (years)	Menopause	Premature ovarian failure	Estradiol (pg/ml)	0.161	0.231	FSH (IU/ml)	0.088	-0.040	LH (IU/ml)	-0.036	-0.139	PRL	-0.527*	-0.080	TSH	-0.011	-0.128	Total cholesterol (mg/dl)	0.177	0.172	HDL cholesterol (mg/dl)	0.020	-0.23	VLDL cholesterol (mg/dl)	0.067	0.311	LDL cholesterol (mg/dl)	0.114	0.162	HDL/total cholesterol (%)	-0.121	-0.283	Bone mineral density	-0.268	-0.332	Blood fasting glucose (mg/dl)	-0.059	0.195	Insulin (IU/ml)	0.001	0.229	Insulin/blood fasting glucose	0.027	0.184	
Table 4																																																										
Correlation between age of patients and other parameters of menopause and POF groups.																																																										
Age of patients (years)	Menopause	Premature ovarian failure																																																								
Estradiol (pg/ml)	0.161	0.231																																																								
FSH (IU/ml)	0.088	-0.040																																																								
LH (IU/ml)	-0.036	-0.139																																																								
PRL	-0.527*	-0.080																																																								
TSH	-0.011	-0.128																																																								
Total cholesterol (mg/dl)	0.177	0.172																																																								
HDL cholesterol (mg/dl)	0.020	-0.23																																																								
VLDL cholesterol (mg/dl)	0.067	0.311																																																								
LDL cholesterol (mg/dl)	0.114	0.162																																																								
HDL/total cholesterol (%)	-0.121	-0.283																																																								
Bone mineral density	-0.268	-0.332																																																								
Blood fasting glucose (mg/dl)	-0.059	0.195																																																								
Insulin (IU/ml)	0.001	0.229																																																								
Insulin/blood fasting glucose	0.027	0.184																																																								

4.4 Herhaalde miskraam

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																	
Bertuccio, 2007	Design Case-control study N total = 1715	Aim of the study To analyse the relation between factors related to endogenous female hormones and the risk of acute myocardial infarction (AMI). Inclusion criteria <i>Intervention:</i> Women with a first episode of non-fatal AMI according to the WHO criteria <i>Controls:</i> Women in hospital for acute diseases unrelated to smoking and other recognized risk factors for AMI. Exclusion criteria -	Non-fatal AMI N = 609	No AMI N = 1106	Primary outcomes: Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: <table><caption>Table 2 (Continued)</caption><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">AMI</th><th colspan="2">Controls</th><th rowspan="2">OR (95% CI)^a</th><th rowspan="2">OR (95% CI)^b</th></tr><tr><th>Number</th><th>%</th><th>Number</th><th>%</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="7">Spontaneous abortions</td></tr><tr><td>0</td><td>441</td><td>72.4</td><td>836</td><td>75.6</td><td>1^c</td><td>1^c</td></tr><tr><td>1</td><td>110</td><td>18.1</td><td>170</td><td>15.4</td><td>1.21 (0.93-1.59)</td><td>1.22 (0.90-1.66)</td></tr><tr><td>≥1</td><td>58</td><td>9.5</td><td>100</td><td>9.0</td><td>1.04 (0.73-1.47)</td><td>0.92 (0.62-1.38)</td></tr><tr><td>χ^2 trend</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.62 ($p = 0.432$)</td><td>0.05 ($p = 0.818$)</td></tr><tr><td colspan="7">Induced abortions</td></tr><tr><td>0</td><td>552</td><td>90.6</td><td>992</td><td>89.7</td><td>1^c</td><td>1^c</td></tr><tr><td>1</td><td>30</td><td>4.9</td><td>53</td><td>4.8</td><td>1.18 (0.73-1.89)</td><td>0.86 (0.49-1.49)</td></tr><tr><td>≥1</td><td>27</td><td>4.4</td><td>61</td><td>5.5</td><td>0.81 (0.51-1.30)</td><td>0.61 (0.36-1.08)</td></tr><tr><td>χ^2 trend</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.27 ($p = 0.604$)</td><td>2.96 ($p = 0.086$)</td></tr></tbody></table> ^a Estimated from unconditional multiple logistic regression models, including terms for age, study and education. ^b Estimated from unconditional multiple logistic regression models, including terms for age, study, education, body mass index, smoking, coffee and alcohol drinking, cholesterol levels, diabetes, obesity, hyperlipidemia, hypertension, parity, menopausal status/age at menopause, hormone replacement therapy and family history of AMI in first degree relatives. ^c Reference category. ^d The sum does not add up to the total because of some missing values. ^e The sum does not add up to the total because the GISSI study did not have the information on this variable.		AMI		Controls		OR (95% CI) ^a	OR (95% CI) ^b	Number	%	Number	%	Spontaneous abortions							0	441	72.4	836	75.6	1 ^c	1 ^c	1	110	18.1	170	15.4	1.21 (0.93-1.59)	1.22 (0.90-1.66)	≥1	58	9.5	100	9.0	1.04 (0.73-1.47)	0.92 (0.62-1.38)	χ^2 trend					0.62 ($p = 0.432$)	0.05 ($p = 0.818$)	Induced abortions							0	552	90.6	992	89.7	1 ^c	1 ^c	1	30	4.9	53	4.8	1.18 (0.73-1.89)	0.86 (0.49-1.49)	≥1	27	4.4	61	5.5	0.81 (0.51-1.30)	0.61 (0.36-1.08)	χ^2 trend					0.27 ($p = 0.604$)	2.96 ($p = 0.086$)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Recall bias Method of assessing the outcome appropriately: Data were derived from a combined dataset from three hospital-based case-control studies, conducted in Italy, on risk factors of non-fatal AMI, defined according to theWorld Health Organization criteria. All interviews were conducted in hospital by trained interviewers using similar structured questionnaires for the three studies Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: terms for age, study, education, body mass index, smoking, coffee and alcohol drinking, cholesterol levels, diabetes, obesity, hyperlipidemia, hypertension, parity, menopausal status/age at menopause, hormone replacement therapy and family history of AMI in first degree relatives. Funding: Partly supported by the Italian League Against Cancer.
	AMI		Controls		OR (95% CI) ^a	OR (95% CI) ^b																																																																																		
	Number	%	Number	%																																																																																				
Spontaneous abortions																																																																																								
0	441	72.4	836	75.6	1 ^c	1 ^c																																																																																		
1	110	18.1	170	15.4	1.21 (0.93-1.59)	1.22 (0.90-1.66)																																																																																		
≥1	58	9.5	100	9.0	1.04 (0.73-1.47)	0.92 (0.62-1.38)																																																																																		
χ^2 trend					0.62 ($p = 0.432$)	0.05 ($p = 0.818$)																																																																																		
Induced abortions																																																																																								
0	552	90.6	992	89.7	1 ^c	1 ^c																																																																																		
1	30	4.9	53	4.8	1.18 (0.73-1.89)	0.86 (0.49-1.49)																																																																																		
≥1	27	4.4	61	5.5	0.81 (0.51-1.30)	0.61 (0.36-1.08)																																																																																		
χ^2 trend					0.27 ($p = 0.604$)	2.96 ($p = 0.086$)																																																																																		
Gallagher 2011	Design Cohort study N total = 267 400	Aim of the study To assess possible etiologic associations of a wide range of reproductive factors with CVD mortality in a prospective study of a large cohort of female workers employed in	≥ 2 spontane ous abortion N = 58 565 person-years	No spontane ous abortion N = 2 092 348 person-years	Primary outcomes: deaths from IHD (ICD-9 codes 410–414), ischaemic stroke (434) and intra cerebral haemorrhage (431).	Primary outcomes: <table><caption>Table 2 Adjusted HRs and 95% CIs for cardiovascular disease mortality in relation to reproductive history among non-smoking female textile workers in Shanghai, China (1989–2000)</caption><thead><tr><th rowspan="2">Reproductive characteristic</th><th rowspan="2">Person-years at risk</th><th colspan="3">Ischaemic heart disease</th><th colspan="3">Ischaemic stroke</th><th colspan="3">Haemorrhagic stroke</th></tr><tr><th>Number^a</th><th>HR (95% CI)</th><th>P trend</th><th>Number^a</th><th>HR (95% CI)</th><th>P trend</th><th>Number^a</th><th>HR (95% CI)</th><th>P trend</th></tr></thead><tbody><tr><td>History of spontaneous abortion^{a,d}</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>No</td><td>2 092 348</td><td>350</td><td>1.00 (referent)</td><td>0.16</td><td>482</td><td>1.00 (referent)</td><td>0.90</td><td>1303</td><td>1.00 (referent)</td><td>0.69</td></tr><tr><td>Single</td><td>233 896</td><td>51</td><td>0.88 (0.66–1.19)</td><td></td><td>72</td><td>0.87 (0.68–1.12)</td><td></td><td>224</td><td>1.06 (0.92–1.22)</td><td></td></tr><tr><td>Multiple</td><td>58 565</td><td>24</td><td>1.27 (0.84–1.92)</td><td></td><td>25</td><td>0.90 (0.60–1.35)</td><td></td><td>69</td><td>1.01 (0.80–1.29)</td><td></td></tr></tbody></table>	Reproductive characteristic	Person-years at risk	Ischaemic heart disease			Ischaemic stroke			Haemorrhagic stroke			Number ^a	HR (95% CI)	P trend	Number ^a	HR (95% CI)	P trend	Number ^a	HR (95% CI)	P trend	History of spontaneous abortion ^{a,d}											No	2 092 348	350	1.00 (referent)	0.16	482	1.00 (referent)	0.90	1303	1.00 (referent)	0.69	Single	233 896	51	0.88 (0.66–1.19)		72	0.87 (0.68–1.12)		224	1.06 (0.92–1.22)		Multiple	58 565	24	1.27 (0.84–1.92)		25	0.90 (0.60–1.35)		69	1.01 (0.80–1.29)		Clearly defined groups: Yes Selection bias: Recall bias Method of assessing the outcome appropriately: Female workers in 526 textile factories in Shanghai																	
Reproductive characteristic	Person-years at risk	Ischaemic heart disease			Ischaemic stroke				Haemorrhagic stroke																																																																															
		Number ^a	HR (95% CI)	P trend	Number ^a	HR (95% CI)	P trend	Number ^a	HR (95% CI)	P trend																																																																														
History of spontaneous abortion ^{a,d}																																																																																								
No	2 092 348	350	1.00 (referent)	0.16	482	1.00 (referent)	0.90	1303	1.00 (referent)	0.69																																																																														
Single	233 896	51	0.88 (0.66–1.19)		72	0.87 (0.68–1.12)		224	1.06 (0.92–1.22)																																																																															
Multiple	58 565	24	1.27 (0.84–1.92)		25	0.90 (0.60–1.35)		69	1.01 (0.80–1.29)																																																																															

		the textile industry in Shanghai, China. Inclusion criteria <i>Intervention:</i> Female workers in 526 textile factories in Shanghai <i>Controls:</i> Women in hospital for acute diseases unrelated to smoking and other recognized risk factors for AMI. Exclusion criteria -			Secondary outcomes: Follow up: 11 years		were enrolled in a randomized trial of breast self-examination in 1989–91. At enrolment, pre-coded questionnaires were administered to subjects by trained medical workers to elicit information on reproductive and contraceptive history, cigarette smoking and other risk factors. The Station for the Prevention and Treatment of Cancer of the Shanghai Textile Industry Bureau (STIB) periodically received information on all cancers and all deaths from each factory, and maintained a cancer and death registry. Selective loss to follow up: Each member of the cohort contributed person-years from the date of enrolment to date of death, lost to follow-up (severed ties with the STIB) or end of vital status follow-up period (31 December 2000). Identification confounders and correction in analysis: Adjusted for age. Funding: The National Cancer Institute at the National Institutes of Health (grant number R01CA80180).
--	--	---	--	--	--	--	--

Kharazmi 2011	Design Prospective cohort study N total = 11 092	Aim of the study To examine whether pregnancy loss (miscarriage, abortion or stillbirth) is associated with a higher risk of myocardial infarction (MI) and stroke. Inclusion criteria *Recruitment period 1994-1998 *Women aged 35-66 * ≥1 pregnancy Exclusion criteria *History of MI or stroke at baseline	≥1 miscarriage N = 2876	No miscarriage N = 8216	Primary outcomes: Cardiovascular events Secondary outcomes: Follow up: Mean 10.8 years	Primary outcomes: Table 2 Pregnancy loss and risk of myocardial infarction <table><tr><th colspan="14">Myocardial infarction</th></tr><tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">No n</th><th rowspan="2">Yes n</th><th colspan="2">Age-adjusted</th><th colspan="2">Model 1</th><th colspan="2">Model 2</th><th colspan="2">Model 3</th><th colspan="2">Model 4</th><th colspan="2">Model 5</th><th colspan="2">Model 6</th></tr><tr><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th></tr><tr><td>Miscarriage</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Continuous</td><td></td><td></td><td>1.42</td><td>1.14 to 1.78</td><td>1.25</td><td>0.94 to 1.65</td><td>1.23</td><td>0.93 to 1.63</td><td>1.26</td><td>0.94 to 1.69</td><td>1.27</td><td>0.95 to 1.71</td><td>1.27</td><td>0.94 to 1.70</td><td>1.27</td><td>0.95 to 1.70</td></tr><tr><td>No</td><td>8216</td><td>53</td><td>1.00</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Yes</td><td>2725</td><td>26</td><td>1.42</td><td>0.89 to 2.30</td><td>1.07</td><td>0.63 to 1.82</td><td>1.04</td><td>0.61 to 1.76</td><td>1.16</td><td>0.67 to 2.00</td><td>1.19</td><td>0.69 to 2.05</td><td>1.18</td><td>0.69 to 2.04</td><td>1.18</td><td>0.69 to 2.04</td></tr><tr><td>1-3 versus 0</td><td>2656</td><td>22</td><td>1.23</td><td>0.74 to 2.04</td><td>1.02</td><td>0.59 to 1.77</td><td>0.98</td><td>0.56 to 1.70</td><td>1.12</td><td>0.64 to 1.96</td><td>1.14</td><td>0.65 to 2.00</td><td>1.14</td><td>0.65 to 2.00</td><td>1.14</td><td>0.65 to 1.99</td></tr><tr><td>>3 versus 0</td><td>55</td><td>4</td><td>8.69</td><td>3.18 to 24.90</td><td>5.91</td><td>1.45 to 17.33</td><td>4.98</td><td>1.43 to 17.29</td><td>4.75</td><td>1.19 to 19.05</td><td>4.93</td><td>1.22 to 19.96</td><td>4.98</td><td>1.24 to 20.04</td><td>5.06</td><td>1.26 to 20.29</td></tr></table> Table 3 Pregnancy loss and risk of stroke <table><tr><th colspan="14">Stroke</th></tr><tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">No n</th><th rowspan="2">Yes n</th><th colspan="2">Age-adjusted</th><th colspan="2">Model 1</th><th colspan="2">Model 2</th><th colspan="2">Model 3</th><th colspan="2">Model 4</th><th colspan="2">Model 5</th><th colspan="2">Model 6</th></tr><tr><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th><th>HR</th><th>95% CI</th></tr><tr><td>Miscarriage</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Continuous</td><td></td><td></td><td>0.92</td><td>0.67 to 1.25</td><td>0.87</td><td>0.61 to 1.22</td><td>0.86</td><td>0.61 to 1.22</td><td>0.90</td><td>0.63 to 1.29</td><td>0.91</td><td>0.64 to 1.29</td><td>0.91</td><td>0.64 to 1.29</td><td>0.91</td><td>0.64 to 1.29</td></tr><tr><td>No</td><td>8196</td><td>86</td><td>1.00</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Yes</td><td>2733</td><td>21</td><td>0.75</td><td>0.46 to 1.23</td><td>0.69</td><td>0.40 to 1.18</td><td>0.68</td><td>0.40 to 1.16</td><td>0.71</td><td>0.41 to 1.23</td><td>0.72</td><td>0.42 to 1.25</td><td>0.72</td><td>0.42 to 1.25</td><td>0.72</td><td>0.42 to 1.25</td></tr><tr><td>1-3 versus 0</td><td>2663</td><td>20</td><td>0.74</td><td>0.45 to 1.21</td><td>0.68</td><td>0.40 to 1.21</td><td>0.67</td><td>0.39 to 1.15</td><td>0.70</td><td>0.40 to 1.23</td><td>0.70</td><td>0.40 to 1.23</td><td>0.72</td><td>0.41 to 1.25</td><td>0.72</td><td>0.41 to 1.25</td></tr><tr><td>>3 versus 0</td><td>60</td><td>1</td><td>1.66</td><td>0.23 to 11.97</td><td>1.29</td><td>0.16 to 10.44</td><td>1.28</td><td>0.16 to 10.29</td><td>1.34</td><td>0.17 to 10.95</td><td>1.34</td><td>0.17 to 10.95</td><td>1.39</td><td>0.16 to 10.64</td><td>1.31</td><td>0.161 to 9.85</td></tr></table> Model 1: Adjusted for age, total number of pregnancies and education. Model 2: Adjusted for above-mentioned variables plus smoking, alcohol and physical activity. Model 3: Adjusted for variables in models 1 and 2 plus body mass index and waist to hip ratio. Model 4: Adjusted for variables in models 1, 2 and 3 plus hypertension. Model 5: Adjusted for all above-mentioned variables plus diabetes mellitus. Model 6: Adjusted for above-mentioned variables plus hyperlipidaemia. HR, hazard ratio. The increased risk for MI was 4.34 times for those who had more than two miscarriages compared with those who reported none (95% CI 1.85 to 10.18) → adjusted? Secondary outcomes:	Myocardial infarction															No n	Yes n	Age-adjusted		Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	Miscarriage																	Continuous			1.42	1.14 to 1.78	1.25	0.94 to 1.65	1.23	0.93 to 1.63	1.26	0.94 to 1.69	1.27	0.95 to 1.71	1.27	0.94 to 1.70	1.27	0.95 to 1.70	No	8216	53	1.00														Yes	2725	26	1.42	0.89 to 2.30	1.07	0.63 to 1.82	1.04	0.61 to 1.76	1.16	0.67 to 2.00	1.19	0.69 to 2.05	1.18	0.69 to 2.04	1.18	0.69 to 2.04	1-3 versus 0	2656	22	1.23	0.74 to 2.04	1.02	0.59 to 1.77	0.98	0.56 to 1.70	1.12	0.64 to 1.96	1.14	0.65 to 2.00	1.14	0.65 to 2.00	1.14	0.65 to 1.99	>3 versus 0	55	4	8.69	3.18 to 24.90	5.91	1.45 to 17.33	4.98	1.43 to 17.29	4.75	1.19 to 19.05	4.93	1.22 to 19.96	4.98	1.24 to 20.04	5.06	1.26 to 20.29	Stroke															No n	Yes n	Age-adjusted		Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	Miscarriage																	Continuous			0.92	0.67 to 1.25	0.87	0.61 to 1.22	0.86	0.61 to 1.22	0.90	0.63 to 1.29	0.91	0.64 to 1.29	0.91	0.64 to 1.29	0.91	0.64 to 1.29	No	8196	86	1.00														Yes	2733	21	0.75	0.46 to 1.23	0.69	0.40 to 1.18	0.68	0.40 to 1.16	0.71	0.41 to 1.23	0.72	0.42 to 1.25	0.72	0.42 to 1.25	0.72	0.42 to 1.25	1-3 versus 0	2663	20	0.74	0.45 to 1.21	0.68	0.40 to 1.21	0.67	0.39 to 1.15	0.70	0.40 to 1.23	0.70	0.40 to 1.23	0.72	0.41 to 1.25	0.72	0.41 to 1.25	>3 versus 0	60	1	1.66	0.23 to 11.97	1.29	0.16 to 10.44	1.28	0.16 to 10.29	1.34	0.17 to 10.95	1.34	0.17 to 10.95	1.39	0.16 to 10.64	1.31	0.161 to 9.85	Clearly defined groups: Yes Selection bias: No Method of assessing the outcome appropriately: Yes, EPIC in Heidelberg is a prospective cohort aiming at the investigation of the association between diet, lifestyle and chronic diseases, with emphasis on cancer. At recruitment (1994-8), information on diet, anthropometry, lifestyle, health status, medication, reproductive history, physical activity, socioeconomic status, blood pressure measurement and blood sample were collected from 11 928 men and 13 612 women, aged 35-65 years at recruitment, who were from the general population, residing in Heidelberg (Germany) and surrounding communities. Every 2-3 years, a follow-up questionnaire is mailed to the study participants. The follow-up questionnaires are the major source of information for outcome ascertainment and for updates on specific exposures or risk factors. In this study, we used data from the baseline and four rounds of follow-up. Exposures of interest (pregnancy loss) were assessed by self-administered questionnaire at baseline. Outcomes of interest (myocardial infarction (MI) and stroke) were obtained from record linkage to hospital discharge, death certificate and/or self-report during four rounds of follow-up. Self-reported and hospital discharge cases were verified by medical records (ECG and enzymatic measurements) by a doctor. Selective loss to follow up: 151 Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for total number of previous pregnancies, history of hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidaemia as reported at recruitment, smoking, alcohol consumption, BMI, waist to hip ratio, physical activity and education (as a proxy of socioeconomic status).
Myocardial infarction																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	No n	Yes n	Age-adjusted		Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6																																																																																																																																																																																																																																																																																										
			HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Miscarriage																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Continuous			1.42	1.14 to 1.78	1.25	0.94 to 1.65	1.23	0.93 to 1.63	1.26	0.94 to 1.69	1.27	0.95 to 1.71	1.27	0.94 to 1.70	1.27	0.95 to 1.70																																																																																																																																																																																																																																																																																									
No	8216	53	1.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Yes	2725	26	1.42	0.89 to 2.30	1.07	0.63 to 1.82	1.04	0.61 to 1.76	1.16	0.67 to 2.00	1.19	0.69 to 2.05	1.18	0.69 to 2.04	1.18	0.69 to 2.04																																																																																																																																																																																																																																																																																									
1-3 versus 0	2656	22	1.23	0.74 to 2.04	1.02	0.59 to 1.77	0.98	0.56 to 1.70	1.12	0.64 to 1.96	1.14	0.65 to 2.00	1.14	0.65 to 2.00	1.14	0.65 to 1.99																																																																																																																																																																																																																																																																																									
>3 versus 0	55	4	8.69	3.18 to 24.90	5.91	1.45 to 17.33	4.98	1.43 to 17.29	4.75	1.19 to 19.05	4.93	1.22 to 19.96	4.98	1.24 to 20.04	5.06	1.26 to 20.29																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Stroke																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	No n	Yes n	Age-adjusted		Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6																																																																																																																																																																																																																																																																																										
			HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Miscarriage																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Continuous			0.92	0.67 to 1.25	0.87	0.61 to 1.22	0.86	0.61 to 1.22	0.90	0.63 to 1.29	0.91	0.64 to 1.29	0.91	0.64 to 1.29	0.91	0.64 to 1.29																																																																																																																																																																																																																																																																																									
No	8196	86	1.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Yes	2733	21	0.75	0.46 to 1.23	0.69	0.40 to 1.18	0.68	0.40 to 1.16	0.71	0.41 to 1.23	0.72	0.42 to 1.25	0.72	0.42 to 1.25	0.72	0.42 to 1.25																																																																																																																																																																																																																																																																																									
1-3 versus 0	2663	20	0.74	0.45 to 1.21	0.68	0.40 to 1.21	0.67	0.39 to 1.15	0.70	0.40 to 1.23	0.70	0.40 to 1.23	0.72	0.41 to 1.25	0.72	0.41 to 1.25																																																																																																																																																																																																																																																																																									
>3 versus 0	60	1	1.66	0.23 to 11.97	1.29	0.16 to 10.44	1.28	0.16 to 10.29	1.34	0.17 to 10.95	1.34	0.17 to 10.95	1.39	0.16 to 10.64	1.31	0.161 to 9.85																																																																																																																																																																																																																																																																																									

						Funding: This study was supported by the Deutsche Krebshilfe (grant No 70-488-Ha I), the Deutsche Forschungsgemeinschaft and Bundesministerium fuer Bildung und Forschung (BMBF). Limitations: *About half of the subjects who had no history of miscarriage at baseline were below the mean menopausal age (49 years) and our data on reproductive history (miscarriage, abortion, stillbirth and total number of pregnancy) were obtained at baseline. *The length of follow-up (mean 10.8 years) was not sufficient for occurrence of the outcomes of interest in subjects who were aged 35-50 years at recruitment.
--	--	--	--	--	--	---

Smith 2003	Design Prospective cohort study N total = 129 290	Aim of the study whether spontaneous losses of early pregnancy are associated with maternal risk of IHD. Inclusion criteria *Delivery of first liveborn infant in Scotland during 1981-5 Exclusion criteria *Still births *Birth < 24 wks *Birthweight < 500 g *Previous pregnancy other than induced abortion or miscarriage	Recurrent pregnancy loss N = 11371 (1-2) N = 381 (≥3)	No pregnancy loss N = 117 538	Primary outcomes: Death or hospital admission due to IHD Secondary outcomes: Follow up: 15-19 year	Primary outcomes: Maternal ischaemic heart disease events and number of previous spontaneous losses of early pregnancy losses. Figures are hazard ratios (95% confidence interval)^a <table><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="4">No of losses of early pregnancy</th></tr><tr><th>0(a=117 538)</th><th>1-2(a=11 371)</th><th>>2(a=381)</th><th></th></tr></thead><tbody><tr><td>No (%) of events</td><td>261 (0.2)</td><td>48 (0.4)</td><td>4 (1.0)</td><td>313 (0.4)</td></tr><tr><td>Crude</td><td>1.0</td><td>1.44 (1.06 to 1.97), P=0.02</td><td>2.34 (0.87 to 6.32), P=0.09</td><td>1.49 (1.10 to 2.01), P=0.009</td></tr><tr><td>Adjusted for case mix^b</td><td>1.0</td><td>1.47 (1.08 to 2.00), P=0.02</td><td>2.32 (0.86 to 6.27), P=0.10</td><td>1.51 (1.12 to 2.04), P=0.007</td></tr><tr><td>Adjusted for case mix and obstetric complications^c</td><td>1.0</td><td>1.48 (1.09 to 2.02), P=0.01</td><td>2.35 (0.87 to 6.36), P=0.09</td><td>1.52 (1.13 to 2.06), P=0.006</td></tr></tbody></table> ^aAll covariates in multivariate models were significantly associated with ischaemic heart disease. Proportional hazard assumption tested with Stata "stphur" command with Schoenfeld residuals. There was no evidence for violation of assumption in any model (all P>0.5). ^bReference category: (Age, height, deprivation, and essential hypertension in first pregnancy. ^cLowest fifth of birthweight distribution, preterm delivery, pre-eclampsia. Secondary outcomes: there was no association between therapeutic abortion and subsequent risk of IHD (adjusted hazard ratio 0.93, 95% confidence interval 0.59 to 1.46).		No of losses of early pregnancy				0(a=117 538)	1-2(a=11 371)	>2(a=381)		No (%) of events	261 (0.2)	48 (0.4)	4 (1.0)	313 (0.4)	Crude	1.0	1.44 (1.06 to 1.97), P=0.02	2.34 (0.87 to 6.32), P=0.09	1.49 (1.10 to 2.01), P=0.009	Adjusted for case mix ^b	1.0	1.47 (1.08 to 2.00), P=0.02	2.32 (0.86 to 6.27), P=0.10	1.51 (1.12 to 2.04), P=0.007	Adjusted for case mix and obstetric complications ^c	1.0	1.48 (1.09 to 2.02), P=0.01	2.35 (0.87 to 6.36), P=0.09	1.52 (1.13 to 2.06), P=0.006	Clearly defined groups: Yes Selection bias: No Method of assessing the outcome appropriately: Yes. They used national death (GRO) and discharge (SMR1) data to determine the risk of death or hospital admission due to IHD during 1981-99. Selective loss to follow up: Not reported Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for maternal age at the time of first birth, height, socioeconomic deprivation, essential hypertension, and complications during the first pregnancy. Funding: Chief Scientist Office, Scottish Executive Health Department (CZG/4/2/22). Limitations: *No adjustment for smoking and other factors such as maternal disease *Only women with at least 1 liveborn infant were included in this study					
	No of losses of early pregnancy																																								
	0(a=117 538)	1-2(a=11 371)	>2(a=381)																																						
No (%) of events	261 (0.2)	48 (0.4)	4 (1.0)	313 (0.4)																																					
Crude	1.0	1.44 (1.06 to 1.97), P=0.02	2.34 (0.87 to 6.32), P=0.09	1.49 (1.10 to 2.01), P=0.009																																					
Adjusted for case mix ^b	1.0	1.47 (1.08 to 2.00), P=0.02	2.32 (0.86 to 6.27), P=0.10	1.51 (1.12 to 2.04), P=0.007																																					
Adjusted for case mix and obstetric complications ^c	1.0	1.48 (1.09 to 2.02), P=0.01	2.35 (0.87 to 6.36), P=0.09	1.52 (1.13 to 2.06), P=0.006																																					
Winkelstein 1964	Design Case-control study N total = 123	Aim of the study Inclusion criteria *Women 50-80 years of age * ≥1 pregnancy *Admitted at a Meyer Memorial Hospital, Buffalo, NY. Exclusion criteria	arteriosclerotic heart disease N=59	No arteriosclerotic heart disease (admission for other reasons) N = 64	Primary outcomes: Pregnancy history Secondary outcomes: Follow up: No	Primary outcomes: Table 11. Frequency of selected diagnoses considered to be related to pregnancy loss according to diagnostic group <table><thead><tr><th rowspan="2">Selected diagnoses</th><th colspan="2">A.S.H.D. (59)*</th><th colspan="2">Other diagnoses (64)*</th></tr><tr><th>Number of persons</th><th>Per cent</th><th>Number of persons</th><th>Per cent</th></tr></thead><tbody><tr><td>Diabetes mellitus</td><td>20</td><td>34</td><td>14</td><td>22</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>11</td><td>19</td><td>14</td><td>22</td></tr><tr><td>Thyroid disease</td><td>3</td><td>5</td><td>4</td><td>6</td></tr><tr><td>Thyroiditis</td><td>2</td><td>3</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>Myxedema</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td></tr></tbody></table>	Selected diagnoses	A.S.H.D. (59)*		Other diagnoses (64)*		Number of persons	Per cent	Number of persons	Per cent	Diabetes mellitus	20	34	14	22	Hypertension	11	19	14	22	Thyroid disease	3	5	4	6	Thyroiditis	2	3	2	3	Myxedema	1	2	2	3	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Yes, recall bias. Method of assessing the outcome appropriately: Patients admitted consecutively to the medical service of a large county hospital were interviewed and subsequently classified into those with arteriosclerotic heart disease and those without. Each patient was interviewed and information was obtained in regard to baseline questions and pregnancies, live births, stillbirths and spontaneous abortions.
Selected diagnoses	A.S.H.D. (59)*		Other diagnoses (64)*																																						
	Number of persons	Per cent	Number of persons	Per cent																																					
Diabetes mellitus	20	34	14	22																																					
Hypertension	11	19	14	22																																					
Thyroid disease	3	5	4	6																																					
Thyroiditis	2	3	2	3																																					
Myxedema	1	2	2	3																																					

						<i>Table VIII. Pregnancy loss according to diagnostic group</i> <table><tr><th rowspan="2"><i>Number of losses</i></th><th colspan="2"><i>A.S.H.D.</i></th><th colspan="2"><i>Other diagnoses</i></th></tr><tr><th><i>Number of persons</i></th><th><i>Per cent</i></th><th><i>Number of persons</i></th><th><i>Per cent</i></th></tr><tr><td>0</td><td>30</td><td>51</td><td>40</td><td>62</td></tr><tr><td>1-2</td><td>16</td><td>27</td><td>23</td><td>36</td></tr><tr><td>3 and more</td><td>13</td><td>22</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Total</td><td>59</td><td>100</td><td>64</td><td>100</td></tr></table> <i>Table XI. Pregnancy loss (3 or more) according to age of onset of A.S.H.D.</i> <table><tr><th rowspan="2"><i>Age of onset</i></th><th rowspan="2"><i>Number of persons</i></th><th colspan="2"><i>3 or more losses</i></th></tr><tr><th><i>Number</i></th><th><i>Per cent</i></th></tr><tr><td>< 60</td><td>22</td><td>8</td><td>36</td></tr><tr><td>60-79</td><td>32</td><td>3</td><td>9</td></tr><tr><td>Unknown</td><td>5</td><td>2</td><td>—*</td></tr><tr><td>Total</td><td>59</td><td>13</td><td>22</td></tr></table> *Insufficient numbers. Secondary outcomes:	<i>Number of losses</i>	<i>A.S.H.D.</i>		<i>Other diagnoses</i>		<i>Number of persons</i>	<i>Per cent</i>	<i>Number of persons</i>	<i>Per cent</i>	0	30	51	40	62	1-2	16	27	23	36	3 and more	13	22	1	2	Total	59	100	64	100	<i>Age of onset</i>	<i>Number of persons</i>	<i>3 or more losses</i>		<i>Number</i>	<i>Per cent</i>	< 60	22	8	36	60-79	32	3	9	Unknown	5	2	—*	Total	59	13	22	Selective loss to follow up: No follow-up Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Not declared Limitations: *Uncertainty of ASHD classification *ASHD group older
<i>Number of losses</i>	<i>A.S.H.D.</i>		<i>Other diagnoses</i>																																																							
	<i>Number of persons</i>	<i>Per cent</i>	<i>Number of persons</i>	<i>Per cent</i>																																																						
0	30	51	40	62																																																						
1-2	16	27	23	36																																																						
3 and more	13	22	1	2																																																						
Total	59	100	64	100																																																						
<i>Age of onset</i>	<i>Number of persons</i>	<i>3 or more losses</i>																																																								
		<i>Number</i>	<i>Per cent</i>																																																							
< 60	22	8	36																																																							
60-79	32	3	9																																																							
Unknown	5	2	—*																																																							
Total	59	13	22																																																							

HK 4.5 Vroeggeboorte

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																							
Bonamy, 2011	Design Prospective cohort study N total = 923 686 Country Sweden	Aim of the study To investigate the hypothesis that maternal risks of CVD increase both with severity of prematurity and fetal growth restriction. Inclusion criteria 1. All women having a first singleton delivery from 1983-2005 Exclusion criteria 1. Immigrating women 2. CVD-event before first child 3. Missing information on GA or birth weight.	Intervention moderately preterm (32–36 weeks), very preterm (28–31 weeks), and extremely preterm (<27 weeks). N = 56886	Controls Term ≥ 37 wks N = 866 793	Primary outcomes: First CVD event (coronary heart disease (CHD), cerebrovascular events, or heart failure) Secondary outcomes: Follow up: End of follow-up was December 31, 2005, or the date of first occurrence of the following: first CVD event (as defined below), emigration from Sweden, or death. Median follow-up time 11.8 years (0-23.0 years)	Primary outcomes: Table 2. Incidence Rates and Hazard Ratios* of CVD in Women by Gestational Age† or Birth Weight for Gestational Age† or Offspring <table><tr><th></th><th>No. of CVD Events</th><th>Rate/1000 PYAR (95% CI)</th><th>Age Adjusted, HR (95% CI)</th><th>Multivariable Adjusted, HR (95% CI)</th><th>Smoking Adjusted, HR (95% CI)</th></tr><tr><td>Gestational age†</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Term</td><td>3154</td><td>0.32 (0.31–0.33)</td><td>Referent</td><td>Referent</td><td>Referent</td></tr><tr><td>Moderately preterm</td><td>320</td><td>0.56 (0.50–0.62)</td><td>1.68 (1.50–1.88)</td><td>1.45 (1.28–1.64)</td><td>1.39 (1.22–1.58)</td></tr><tr><td>Very preterm</td><td>70</td><td>1.17 (0.93–1.48)</td><td>3.23 (2.55–4.09)</td><td>2.62 (2.04–3.36)</td><td>2.57 (1.97–3.34)</td></tr><tr><td>Extremely preterm</td><td>24</td><td>1.09 (0.73–1.63)</td><td>3.06 (2.05–4.57)</td><td>2.58 (1.70–3.93)</td><td>2.18 (1.33–3.57)</td></tr><tr><td>Birth weight for gestational age†</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Very small</td><td>246</td><td>0.74 (0.65–0.83)</td><td>2.13 (1.87–2.44)</td><td>1.83 (1.59–2.11)</td><td>1.60 (1.38–1.86)</td></tr><tr><td>Moderately small</td><td>950</td><td>0.39 (0.36–0.41)</td><td>1.23 (1.13–1.33)</td><td>1.16 (1.07–1.27)</td><td>1.09 (1.00–1.19)</td></tr><tr><td>Normal</td><td>1824</td><td>0.30 (0.29–0.32)</td><td>Referent</td><td>Referent</td><td>Referent</td></tr><tr><td>Moderately large</td><td>460</td><td>0.30 (0.28–0.33)</td><td>1.02 (0.92–1.12)</td><td>0.97 (0.88–1.09)</td><td>1.03 (0.92–1.15)</td></tr><tr><td>Very large</td><td>62</td><td>0.38 (0.30–0.49)</td><td>1.26 (0.98–1.62)</td><td>0.88 (0.66–1.16)</td><td>0.90 (0.66–1.21)</td></tr></table> *Women in Sweden giving first singleton births from 1983 to 2005 (N = 923 686) were included. Follow-up started at delivery and ended at first event of CVD, death, emigration, or December 31, 2005. †Values are Cox proportional hazard ratios (95% CI) for different categories of birth weight for gestational age or gestational age. ‡Term is defined as ≥37 completed weeks; moderately preterm, 32–36 weeks; very preterm, 28 to 31 weeks; and extremely preterm, <27 weeks. §Birth weight for gestational age was based on the Swedish reference curve for intrauterine growth.¹⁴ A normal birth weight ratio was defined as 0.90 to 1.09 (approximately between 1 SD above the mean to 1 SD below the mean), very small as <0.75 (approximately 2 SD below the mean), moderately small as 0.75 to 0.89 (approximately between 1 and 2 SD below the mean), moderately large as 1.10 to 1.24 (approximately between 1 and 2 SD above the mean), and very large as ≥1.25 (approximately 2 SD above the mean). Adjusted for maternal age, birth year, highest income and highest education level before first delivery, country of birth, pregestational hypertension, pregestational diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, gestational hyperlipidemia, and preeclampsia/eclampsia. ¶Adjusted for all of the variables above and maternal smoking at antenatal booking. CVD indicates cardiovascular disease; PYAR, person years at risk; HR, hazard ratio; and CI, confidence interval. <		No. of CVD Events	Rate/1000 PYAR (95% CI)	Age Adjusted, HR (95% CI)	Multivariable Adjusted, HR (95% CI)	Smoking Adjusted, HR (95% CI)	Gestational age†						Term	3154	0.32 (0.31–0.33)	Referent	Referent	Referent	Moderately preterm	320	0.56 (0.50–0.62)	1.68 (1.50–1.88)	1.45 (1.28–1.64)	1.39 (1.22–1.58)	Very preterm	70	1.17 (0.93–1.48)	3.23 (2.55–4.09)	2.62 (2.04–3.36)	2.57 (1.97–3.34)	Extremely preterm	24	1.09 (0.73–1.63)	3.06 (2.05–4.57)	2.58 (1.70–3.93)	2.18 (1.33–3.57)	Birth weight for gestational age†						Very small	246	0.74 (0.65–0.83)	2.13 (1.87–2.44)	1.83 (1.59–2.11)	1.60 (1.38–1.86)	Moderately small	950	0.39 (0.36–0.41)	1.23 (1.13–1.33)	1.16 (1.07–1.27)	1.09 (1.00–1.19)	Normal	1824	0.30 (0.29–0.32)	Referent	Referent	Referent	Moderately large	460	0.30 (0.28–0.33)	1.02 (0.92–1.12)	0.97 (0.88–1.09)	1.03 (0.92–1.15)	Very large	62	0.38 (0.30–0.49)	1.26 (0.98–1.62)	0.88 (0.66–1.16)	0.90 (0.66–1.21)
	No. of CVD Events	Rate/1000 PYAR (95% CI)	Age Adjusted, HR (95% CI)	Multivariable Adjusted, HR (95% CI)	Smoking Adjusted, HR (95% CI)																																																																									
Gestational age†																																																																														
Term	3154	0.32 (0.31–0.33)	Referent	Referent	Referent																																																																									
Moderately preterm	320	0.56 (0.50–0.62)	1.68 (1.50–1.88)	1.45 (1.28–1.64)	1.39 (1.22–1.58)																																																																									
Very preterm	70	1.17 (0.93–1.48)	3.23 (2.55–4.09)	2.62 (2.04–3.36)	2.57 (1.97–3.34)																																																																									
Extremely preterm	24	1.09 (0.73–1.63)	3.06 (2.05–4.57)	2.58 (1.70–3.93)	2.18 (1.33–3.57)																																																																									
Birth weight for gestational age†																																																																														
Very small	246	0.74 (0.65–0.83)	2.13 (1.87–2.44)	1.83 (1.59–2.11)	1.60 (1.38–1.86)																																																																									
Moderately small	950	0.39 (0.36–0.41)	1.23 (1.13–1.33)	1.16 (1.07–1.27)	1.09 (1.00–1.19)																																																																									
Normal	1824	0.30 (0.29–0.32)	Referent	Referent	Referent																																																																									
Moderately large	460	0.30 (0.28–0.33)	1.02 (0.92–1.12)	0.97 (0.88–1.09)	1.03 (0.92–1.15)																																																																									
Very large	62	0.38 (0.30–0.49)	1.26 (0.98–1.62)	0.88 (0.66–1.16)	0.90 (0.66–1.21)																																																																									

		special equipment to ambulate; 4. No history of active treatment for cancer in the prior 3 years; 5. No plan to move out of the area in the next 3 years. Follow-up: 1. women who had at least 1 live birth, 2. information about first-born's term/preterm birth status and birth weight. Exclusion criteria 1. hypertension or preeclampsia during pregnancy The Study of Health, Aging and Body Composition (Health ABC) is a large on-going epidemiologic study of changes in body composition, morbidity, disability, and mortality. A total of 3075 community-dwelling participants (50% women) were enrolled in Pittsburgh, Pennsylvania and Memphis, Tennessee in 1997–1998.			years old on average	<table><tr><th colspan="3">TABLE 1. Selected Maternal Characteristics* According to Characteristics of the First Birth</th></tr><tr><th></th><th>Term Births ≥ 38w 0d (n = 385)</th><th>Term Births < 38w 0d (n = 30)</th><th>Preterm Births (n = 27)</th></tr><tr><td colspan="4">Maternal characteristics</td></tr><tr><td>Age at baseline</td><td>71.0 ± 2.8</td><td>71.4 ± 2.8</td><td>72.9 ± 2.3</td></tr><tr><td>Black, no. (%)</td><td>158 (41.5)</td><td>24 (80.2)</td><td>14 (51.9)</td></tr><tr><td>Educational, no. (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Less than high school</td><td>58 (15.2)</td><td>3 (10.0)</td><td>6 (22.2)</td></tr><tr><td>High school graduate</td><td>183 (48.0)</td><td>22 (73.3)</td><td>8 (29.6)</td></tr><tr><td>Postsecondary</td><td>140 (36.8)</td><td>13 (43.3)</td><td>13 (48.2)</td></tr><tr><td>Low socioeconomic status, no. (%)</td><td>54 (14.2)</td><td>7 (23.3)</td><td>6 (22.2)</td></tr><tr><td>Ever-smoked (former or current), no. (%)</td><td>159 (41.7)</td><td>18 (60.0)</td><td>18 (66.7)</td></tr><tr><td>Pack-years smoked (among smokers)</td><td>29.0 ± 24.8</td><td>36.5 ± 29.2</td><td>45.7 ± 30.1</td></tr><tr><td>Clinical cardiovascular disease, no. (%)</td><td>107 (28.1)</td><td>13 (43.3)</td><td>12 (44.4)</td></tr><tr><td>Subclinical cardiovascular disease^b, no. (%)</td><td>92 (23.6)</td><td>9 (30.0)</td><td>3 (11.1)</td></tr><tr><td colspan="4">Body composition</td></tr><tr><td>BMI, age 70 (kg/m²)^c</td><td>28.3 ± 5.3</td><td>26.7 ± 4.9</td><td>27.8 ± 6.7</td></tr><tr><td>Abdominal circumference (cm)^d</td><td>95.3 ± 13.7</td><td>97.4 ± 12.2</td><td>98.1 ± 15.1</td></tr><tr><td>Visceral fat (cm²)^d</td><td>110.1 ± 58.0</td><td>129.4 ± 51.5</td><td>112.9 ± 66.6</td></tr><tr><td colspan="4">Lipid markers</td></tr><tr><td>HDL (mg/dL)^e</td><td>59.0 ± 16.9</td><td>61.4 ± 18.7</td><td>65.5 ± 20.8</td></tr><tr><td>LDL (mg/dL)^e</td><td>130.2 ± 34.8</td><td>133.1 ± 40.3</td><td>116.4 ± 32.5</td></tr><tr><td>Triglycerides (mg/dL)^e</td><td>141.3 ± 71.6</td><td>163.7 ± 74.3</td><td>139.5 ± 68.1</td></tr><tr><td>Statin use, no. (%)</td><td>78 (20.5)</td><td>10 (33.3)</td><td>2 (7.4)</td></tr><tr><td colspan="4">Vascular markers</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure^f</td><td>136.8 ± 20.6</td><td>142.4 ± 23.8</td><td>148.4 ± 25.2</td></tr><tr><td>Pulse wave velocity (cm/s)^g</td><td>774.3 ± 419</td><td>741.6 ± 427</td><td>825.3 ± 308</td></tr><tr><td>Hypertension, no. (%)</td><td>228 (59.2)</td><td>27 (90.0)</td><td>19 (70.4)</td></tr><tr><td colspan="4">Metabolic markers</td></tr><tr><td>Fasting glucose (mg/dL)^h</td><td>101.4 ± 33.1</td><td>98.0 ± 21.0</td><td>104.0 ± 35.3</td></tr><tr><td>Fasting insulin (U/mL)^h</td><td>8.2 ± 5.8</td><td>10.7 ± 13.2</td><td>9.8 ± 6.1</td></tr><tr><td>Insulin resistance (Homeostasis Model Assessment)^h</td><td>1.59 ± 1.9</td><td>1.83 ± 2.1</td><td>1.94 ± 1.8</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus, no. (%)</td><td>36 (9.5)</td><td>3 (10.0)</td><td>2 (7.4)</td></tr><tr><td>Metabolic syndrome, no. (%)</td><td>154 (40.6)</td><td>14 (46.7)</td><td>12 (44.4)</td></tr><tr><td colspan="4">Inflammatory markers</td></tr><tr><td>IL-6 (pg/mL)ⁱ</td><td>1.82 ± 1.9</td><td>2.24 ± 1.9</td><td>2.11 ± 1.84</td></tr><tr><td>C-reactive protein (μg/mL)^j</td><td>1.96 ± 2.3</td><td>2.31 ± 1.95</td><td>2.51 ± 2.77</td></tr><tr><td colspan="4">First birth</td></tr><tr><td>Infant birth weight (g)</td><td>3268 ± 448</td><td>2283 ± 224</td><td>2159 ± 703</td></tr><tr><td>Smoked during pregnancy, no. (%)</td><td>78 (20.5)</td><td>10 (33.3)</td><td>9 (33.3)</td></tr><tr><td>Age at first birth</td><td>23.7 ± 4.4</td><td>22.9 ± 4.0</td><td>23.1 ± 4.9</td></tr><tr><td>Younger than 20 years of age at first birth, no. (%)</td><td>40 (13.8)</td><td>12 (40.0)</td><td>8 (29.6)</td></tr></table> *Mean ± SD, unless otherwise indicated. ^aAdjusted for race. ^bAdjusted for race and BMI. ^cStandardized only, adjusted for race and BMI. ^dAdjusted for race. ^eAdjusted for race and BMI. ^fAdjusted for race and BMI. ^gAdjusted for race and BMI. ^hAdjusted for race and BMI. ⁱAdjusted for race and BMI. ^jAdjusted for race and BMI. statin use was associated with an increased prevalence of CVD (2.2; 1.3–3.5), and was less common among women with preterm delivery (0.30; 0.07–1.3). Thus, controlling for statin use strengthened the association between preterm delivery and CVD in our models.	TABLE 1. Selected Maternal Characteristics* According to Characteristics of the First Birth				Term Births ≥ 38w 0d (n = 385)	Term Births < 38w 0d (n = 30)	Preterm Births (n = 27)	Maternal characteristics				Age at baseline	71.0 ± 2.8	71.4 ± 2.8	72.9 ± 2.3	Black, no. (%)	158 (41.5)	24 (80.2)	14 (51.9)	Educational, no. (%)				Less than high school	58 (15.2)	3 (10.0)	6 (22.2)	High school graduate	183 (48.0)	22 (73.3)	8 (29.6)	Postsecondary	140 (36.8)	13 (43.3)	13 (48.2)	Low socioeconomic status, no. (%)	54 (14.2)	7 (23.3)	6 (22.2)	Ever-smoked (former or current), no. (%)	159 (41.7)	18 (60.0)	18 (66.7)	Pack-years smoked (among smokers)	29.0 ± 24.8	36.5 ± 29.2	45.7 ± 30.1	Clinical cardiovascular disease, no. (%)	107 (28.1)	13 (43.3)	12 (44.4)	Subclinical cardiovascular disease ^b , no. (%)	92 (23.6)	9 (30.0)	3 (11.1)	Body composition				BMI, age 70 (kg/m ²) ^c	28.3 ± 5.3	26.7 ± 4.9	27.8 ± 6.7	Abdominal circumference (cm) ^d	95.3 ± 13.7	97.4 ± 12.2	98.1 ± 15.1	Visceral fat (cm ²) ^d	110.1 ± 58.0	129.4 ± 51.5	112.9 ± 66.6	Lipid markers				HDL (mg/dL) ^e	59.0 ± 16.9	61.4 ± 18.7	65.5 ± 20.8	LDL (mg/dL) ^e	130.2 ± 34.8	133.1 ± 40.3	116.4 ± 32.5	Triglycerides (mg/dL) ^e	141.3 ± 71.6	163.7 ± 74.3	139.5 ± 68.1	Statin use, no. (%)	78 (20.5)	10 (33.3)	2 (7.4)	Vascular markers				Systolic blood pressure ^f	136.8 ± 20.6	142.4 ± 23.8	148.4 ± 25.2	Pulse wave velocity (cm/s) ^g	774.3 ± 419	741.6 ± 427	825.3 ± 308	Hypertension, no. (%)	228 (59.2)	27 (90.0)	19 (70.4)	Metabolic markers				Fasting glucose (mg/dL) ^h	101.4 ± 33.1	98.0 ± 21.0	104.0 ± 35.3	Fasting insulin (U/mL) ^h	8.2 ± 5.8	10.7 ± 13.2	9.8 ± 6.1	Insulin resistance (Homeostasis Model Assessment) ^h	1.59 ± 1.9	1.83 ± 2.1	1.94 ± 1.8	Diabetes mellitus, no. (%)	36 (9.5)	3 (10.0)	2 (7.4)	Metabolic syndrome, no. (%)	154 (40.6)	14 (46.7)	12 (44.4)	Inflammatory markers				IL-6 (pg/mL) ⁱ	1.82 ± 1.9	2.24 ± 1.9	2.11 ± 1.84	C-reactive protein (μg/mL) ^j	1.96 ± 2.3	2.31 ± 1.95	2.51 ± 2.77	First birth				Infant birth weight (g)	3268 ± 448	2283 ± 224	2159 ± 703	Smoked during pregnancy, no. (%)	78 (20.5)	10 (33.3)	9 (33.3)	Age at first birth	23.7 ± 4.4	22.9 ± 4.0	23.1 ± 4.9	Younger than 20 years of age at first birth, no. (%)	40 (13.8)	12 (40.0)	8 (29.6)	They validated the accuracy of the recall of infant birth weight for first births among a randomly selected group of women in the study and found that these older women reported birth weight data reliably at 2 time points across race, age, income, and education strata. Prevalent CVD was ascertained at baseline (1997–1998) via self-report and was validated with algorithms that included selected medications and electrocardiogram (ECG) results. Incident events that occurred after baseline were ascertained by phone contact or at the clinic examination every 6 months (1998 to 2002), and validated by medical record review. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment a priori for age and race; other covariates were considered confounders if they changed the β-coefficient associated with the infant characteristics by more than 10%. Covariates considered included low socioeconomic status, young maternal age, smoking status, subclinical CVD, waist circumference, visceral fat, LDL and HDL cholesterol, use of statins, systolic blood pressure, hypertension, pulse wave velocity, diabetes, glucose, insulin resistance, and inflammatory markers. Funding: Not reported
TABLE 1. Selected Maternal Characteristics* According to Characteristics of the First Birth																																																																																																																																																																										
	Term Births ≥ 38w 0d (n = 385)	Term Births < 38w 0d (n = 30)	Preterm Births (n = 27)																																																																																																																																																																							
Maternal characteristics																																																																																																																																																																										
Age at baseline	71.0 ± 2.8	71.4 ± 2.8	72.9 ± 2.3																																																																																																																																																																							
Black, no. (%)	158 (41.5)	24 (80.2)	14 (51.9)																																																																																																																																																																							
Educational, no. (%)																																																																																																																																																																										
Less than high school	58 (15.2)	3 (10.0)	6 (22.2)																																																																																																																																																																							
High school graduate	183 (48.0)	22 (73.3)	8 (29.6)																																																																																																																																																																							
Postsecondary	140 (36.8)	13 (43.3)	13 (48.2)																																																																																																																																																																							
Low socioeconomic status, no. (%)	54 (14.2)	7 (23.3)	6 (22.2)																																																																																																																																																																							
Ever-smoked (former or current), no. (%)	159 (41.7)	18 (60.0)	18 (66.7)																																																																																																																																																																							
Pack-years smoked (among smokers)	29.0 ± 24.8	36.5 ± 29.2	45.7 ± 30.1																																																																																																																																																																							
Clinical cardiovascular disease, no. (%)	107 (28.1)	13 (43.3)	12 (44.4)																																																																																																																																																																							
Subclinical cardiovascular disease ^b , no. (%)	92 (23.6)	9 (30.0)	3 (11.1)																																																																																																																																																																							
Body composition																																																																																																																																																																										
BMI, age 70 (kg/m ²) ^c	28.3 ± 5.3	26.7 ± 4.9	27.8 ± 6.7																																																																																																																																																																							
Abdominal circumference (cm) ^d	95.3 ± 13.7	97.4 ± 12.2	98.1 ± 15.1																																																																																																																																																																							
Visceral fat (cm ²) ^d	110.1 ± 58.0	129.4 ± 51.5	112.9 ± 66.6																																																																																																																																																																							
Lipid markers																																																																																																																																																																										
HDL (mg/dL) ^e	59.0 ± 16.9	61.4 ± 18.7	65.5 ± 20.8																																																																																																																																																																							
LDL (mg/dL) ^e	130.2 ± 34.8	133.1 ± 40.3	116.4 ± 32.5																																																																																																																																																																							
Triglycerides (mg/dL) ^e	141.3 ± 71.6	163.7 ± 74.3	139.5 ± 68.1																																																																																																																																																																							
Statin use, no. (%)	78 (20.5)	10 (33.3)	2 (7.4)																																																																																																																																																																							
Vascular markers																																																																																																																																																																										
Systolic blood pressure ^f	136.8 ± 20.6	142.4 ± 23.8	148.4 ± 25.2																																																																																																																																																																							
Pulse wave velocity (cm/s) ^g	774.3 ± 419	741.6 ± 427	825.3 ± 308																																																																																																																																																																							
Hypertension, no. (%)	228 (59.2)	27 (90.0)	19 (70.4)																																																																																																																																																																							
Metabolic markers																																																																																																																																																																										
Fasting glucose (mg/dL) ^h	101.4 ± 33.1	98.0 ± 21.0	104.0 ± 35.3																																																																																																																																																																							
Fasting insulin (U/mL) ^h	8.2 ± 5.8	10.7 ± 13.2	9.8 ± 6.1																																																																																																																																																																							
Insulin resistance (Homeostasis Model Assessment) ^h	1.59 ± 1.9	1.83 ± 2.1	1.94 ± 1.8																																																																																																																																																																							
Diabetes mellitus, no. (%)	36 (9.5)	3 (10.0)	2 (7.4)																																																																																																																																																																							
Metabolic syndrome, no. (%)	154 (40.6)	14 (46.7)	12 (44.4)																																																																																																																																																																							
Inflammatory markers																																																																																																																																																																										
IL-6 (pg/mL) ⁱ	1.82 ± 1.9	2.24 ± 1.9	2.11 ± 1.84																																																																																																																																																																							
C-reactive protein (μg/mL) ^j	1.96 ± 2.3	2.31 ± 1.95	2.51 ± 2.77																																																																																																																																																																							
First birth																																																																																																																																																																										
Infant birth weight (g)	3268 ± 448	2283 ± 224	2159 ± 703																																																																																																																																																																							
Smoked during pregnancy, no. (%)	78 (20.5)	10 (33.3)	9 (33.3)																																																																																																																																																																							
Age at first birth	23.7 ± 4.4	22.9 ± 4.0	23.1 ± 4.9																																																																																																																																																																							
Younger than 20 years of age at first birth, no. (%)	40 (13.8)	12 (40.0)	8 (29.6)																																																																																																																																																																							
Catov , 2010	Design Prospective cohort study N total = 427 765	Aim of the study They hypothesized a more pronounced relation between early or recurrent PTB and maternal CVD risk. Inclusion criteria	Intervention Birth < 37 weeks N = 26 588	Controls Birth ≥ 37 weeks N = 401 177	Primary outcomes: 1. Mortality 2. All cases of cardiovascular disease (ischemic heart, stroke, hypertension,	Primary outcomes: Tabellen zijn als bijlage toegevoegd	Clearly defined groups: Yes Selection bias: No Method of assessing the outcome appropriately:																																																																																																																																																																			

		1. all singleton births delivered in 1973 through 1983 in Denmark Exclusion criteria - missing information on gestional age - who delivered preterm according to an indicator code but for whom there was no specific gestational age - those with a hospitalization for cardiovascular disease or diabetes mellitus before the first birth in the study period - those dying during delivery - those with missing information on maternal education			atherosclerosis or thrombosis types I and II diabetes mellitus) Secondary outcomes: Follow up: All women were followed until the CVD event of interest, death, emigration or the end of 2006. Average of 28 years.	<table><caption>Table 2</caption><thead><tr><th></th><th>CVD prevalence (%)</th><th>Crude HR (95% CI)</th><th>Adjusted* HR (95% CI)</th><th>Excluding preterm infants or SGA Adjusted HR† (95% CI)</th><th>Excluding preterm infants or SGA Adjusted HR‡ (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>All term births</td><td>3548 (17)</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>All preterm births</td><td>3,494 (13)</td><td>1.30 (1.28, 1.37)</td><td>1.30 (1.31, 1.41)</td><td>1.21 (1.14, 1.29)</td><td>1.18 (1.13, 1.25)</td></tr><tr><td>Severity of preterm birth</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>35 to 36 weeks</td><td>2,122 (13)</td><td>1.31 (1.26, 1.37)</td><td>1.30 (1.28, 1.40)</td><td>1.31 (1.27, 1.40)</td><td>1.26 (1.23, 1.31)</td></tr><tr><td>33 to 34 weeks</td><td>801 (14)</td><td>1.34 (1.23, 1.45)</td><td>1.37 (1.24, 1.46)</td><td>1.32 (1.21, 1.42)</td><td>1.26 (1.14, 1.37)</td></tr><tr><td><32 weeks</td><td>461 (12)</td><td>1.36 (1.24, 1.49)</td><td>1.41 (1.28, 1.55)</td><td>1.34 (1.22, 1.52)</td><td>1.30 (1.21, 1.35)</td></tr><tr><td>Resectom preterm birth§</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>All term births</td><td>14,034 (88)</td><td>1.0</td><td>1.0</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr><tr><td>One</td><td>1,404 (102)</td><td>1.27 (1.21, 1.34)</td><td>1.24 (1.17, 1.31)</td><td>1.19 (1.12, 1.27)</td><td>1.16 (1.08, 1.25)</td></tr><tr><td>Two or more</td><td>208 (15)</td><td>1.31 (1.32, 1.70)</td><td>1.44 (1.25, 1.65)</td><td>1.37 (1.16, 1.60)</td><td>1.26 (1.05, 1.51)</td></tr><tr><td>Timing of preterm birth¶</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>First birth</td><td>759 (10)</td><td>1.36 (1.06, 1.71)</td><td>1.12 (1.04, 1.21)</td><td>1.07 (0.98, 1.17)</td><td>1.06 (0.95, 1.14)</td></tr><tr><td>Subsequent birth</td><td>469 (12)</td><td>1.44 (1.33, 1.55)</td><td>1.39 (1.28, 1.50)</td><td>1.34 (1.26, 1.40)</td><td>1.34 (1.21, 1.48)</td></tr></tbody></table> *Adjusted for maternal age at first birth, parity, education †Women with preterm infants or SGA births excluded; adjusted for maternal age at first birth, parity, education ‡Limited to women with 2 or more births in the study period (n=182,146) §Limited to women with 2 or more births in the study period, and not more than 1 PTH (n=178,803) <table><caption>Table 3</caption><thead><tr><th></th><th>Ischemic</th><th>Stroke</th><th>Hypertension</th><th>Atherosclerosis</th><th>Thrombosis</th><th>Diabetes</th></tr></thead><tbody><tr><td>Term births (n=50)</td><td>13,283 (1.3)</td><td>3,185 (0.8)</td><td>25,363 (6.4)</td><td>462 (0.1)</td><td>145 (0.04)</td><td>10,964 (2.5)</td></tr><tr><td>All PTHs (n=50)</td><td>1,272 (4.6)</td><td>351 (1.3)</td><td>2,164 (8.1)</td><td>124 (0.3)</td><td>23 (0.09)</td><td>1,106 (4.2)</td></tr><tr><td>All preterm birth</td><td>1.42 (1.34, 1.52)</td><td>1.67 (1.48, 1.89)</td><td>1.27 (1.21, 1.34)</td><td>4.11 (3.28, 5.14)</td><td>2.23 (1.34, 3.74)</td><td>1.61 (1.30, 1.73)</td></tr><tr><td>Severity of preterm birth</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>35 to 36 weeks</td><td>1.41 (1.30, 1.53)</td><td>1.73 (1.49, 2.01)</td><td>1.28 (1.21, 1.37)</td><td>3.94 (2.99, 5.19)</td><td>1.93 (0.98, 3.81)</td><td>1.71 (1.38, 1.87)</td></tr><tr><td>33 to 34 weeks</td><td>1.49 (1.32, 1.68)</td><td>1.42 (1.10, 1.84)</td><td>1.22 (1.11, 1.35)</td><td>4.18 (2.79, 6.28)</td><td>2.04 (0.75, 5.55)</td><td>1.41 (1.22, 1.63)</td></tr><tr><td><32 weeks</td><td>1.38 (1.15, 1.66)</td><td>1.92 (1.38, 2.67)</td><td>1.29 (1.12, 1.49)</td><td>4.90 (2.81, 8.54)</td><td>4.14 (1.52, 11.31)</td><td>1.52 (1.25, 1.85)</td></tr><tr><td>Resectom preterm birth§</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>One</td><td>1.22 (1.09, 1.36)</td><td>1.77 (1.44, 2.17)</td><td>1.17 (1.08, 1.27)</td><td>2.72 (1.70, 4.35)</td><td>2.78 (1.29, 6.01)</td><td>1.33 (1.18, 1.50)</td></tr><tr><td>Two or more</td><td>1.78 (1.40, 2.27)</td><td>1.37 (0.75, 2.49)</td><td>1.25 (1.00, 1.52)</td><td>8.70 (4.37, 17.29)</td><td>2.29 (0.31, 16.83)</td><td>1.50 (1.12, 2.00)</td></tr><tr><td>Timing of preterm birth¶</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>First birth</td><td>1.03 (0.88, 1.20)</td><td>1.60 (1.22, 2.11)</td><td>1.11 (1.00, 1.24)</td><td>1.78 (0.87, 3.66)</td><td>3.12 (1.22, 7.87)</td><td>1.34 (1.14, 1.56)</td></tr><tr><td>Subsequent birth</td><td>1.48 (1.27, 1.72)</td><td>2.00 (1.50, 2.67)</td><td>1.24 (1.11, 1.40)</td><td>3.97 (2.21, 7.08)</td><td>2.33 (0.71, 7.61)</td><td>1.17 (0.97, 1.41)</td></tr></tbody></table> *Adjusted for maternal age at first birth, parity, education, birth year. Women with pregnancies complicated by preeclampsia or SGA excluded †Limited to women with 2 or more births in the study period (n=182,146) ‡Limited to women with 2 or more births in the study period, and not more than 1 PTH (n=178,803)		CVD prevalence (%)	Crude HR (95% CI)	Adjusted* HR (95% CI)	Excluding preterm infants or SGA Adjusted HR† (95% CI)	Excluding preterm infants or SGA Adjusted HR‡ (95% CI)	All term births	3548 (17)	1.00	1.00	1.00	1.00	All preterm births	3,494 (13)	1.30 (1.28, 1.37)	1.30 (1.31, 1.41)	1.21 (1.14, 1.29)	1.18 (1.13, 1.25)	Severity of preterm birth						35 to 36 weeks	2,122 (13)	1.31 (1.26, 1.37)	1.30 (1.28, 1.40)	1.31 (1.27, 1.40)	1.26 (1.23, 1.31)	33 to 34 weeks	801 (14)	1.34 (1.23, 1.45)	1.37 (1.24, 1.46)	1.32 (1.21, 1.42)	1.26 (1.14, 1.37)	<32 weeks	461 (12)	1.36 (1.24, 1.49)	1.41 (1.28, 1.55)	1.34 (1.22, 1.52)	1.30 (1.21, 1.35)	Resectom preterm birth§						All term births	14,034 (88)	1.0	1.0	1.0	1.0	One	1,404 (102)	1.27 (1.21, 1.34)	1.24 (1.17, 1.31)	1.19 (1.12, 1.27)	1.16 (1.08, 1.25)	Two or more	208 (15)	1.31 (1.32, 1.70)	1.44 (1.25, 1.65)	1.37 (1.16, 1.60)	1.26 (1.05, 1.51)	Timing of preterm birth¶						First birth	759 (10)	1.36 (1.06, 1.71)	1.12 (1.04, 1.21)	1.07 (0.98, 1.17)	1.06 (0.95, 1.14)	Subsequent birth	469 (12)	1.44 (1.33, 1.55)	1.39 (1.28, 1.50)	1.34 (1.26, 1.40)	1.34 (1.21, 1.48)		Ischemic	Stroke	Hypertension	Atherosclerosis	Thrombosis	Diabetes	Term births (n=50)	13,283 (1.3)	3,185 (0.8)	25,363 (6.4)	462 (0.1)	145 (0.04)	10,964 (2.5)	All PTHs (n=50)	1,272 (4.6)	351 (1.3)	2,164 (8.1)	124 (0.3)	23 (0.09)	1,106 (4.2)	All preterm birth	1.42 (1.34, 1.52)	1.67 (1.48, 1.89)	1.27 (1.21, 1.34)	4.11 (3.28, 5.14)	2.23 (1.34, 3.74)	1.61 (1.30, 1.73)	Severity of preterm birth							35 to 36 weeks	1.41 (1.30, 1.53)	1.73 (1.49, 2.01)	1.28 (1.21, 1.37)	3.94 (2.99, 5.19)	1.93 (0.98, 3.81)	1.71 (1.38, 1.87)	33 to 34 weeks	1.49 (1.32, 1.68)	1.42 (1.10, 1.84)	1.22 (1.11, 1.35)	4.18 (2.79, 6.28)	2.04 (0.75, 5.55)	1.41 (1.22, 1.63)	<32 weeks	1.38 (1.15, 1.66)	1.92 (1.38, 2.67)	1.29 (1.12, 1.49)	4.90 (2.81, 8.54)	4.14 (1.52, 11.31)	1.52 (1.25, 1.85)	Resectom preterm birth§							One	1.22 (1.09, 1.36)	1.77 (1.44, 2.17)	1.17 (1.08, 1.27)	2.72 (1.70, 4.35)	2.78 (1.29, 6.01)	1.33 (1.18, 1.50)	Two or more	1.78 (1.40, 2.27)	1.37 (0.75, 2.49)	1.25 (1.00, 1.52)	8.70 (4.37, 17.29)	2.29 (0.31, 16.83)	1.50 (1.12, 2.00)	Timing of preterm birth¶							First birth	1.03 (0.88, 1.20)	1.60 (1.22, 2.11)	1.11 (1.00, 1.24)	1.78 (0.87, 3.66)	3.12 (1.22, 7.87)	1.34 (1.14, 1.56)	Subsequent birth	1.48 (1.27, 1.72)	2.00 (1.50, 2.67)	1.24 (1.11, 1.40)	3.97 (2.21, 7.08)	2.33 (0.71, 7.61)	1.17 (0.97, 1.41)	They used the Danish Medical Birth Registry and National Hospital Discharge Register using the International Classification of Diseases (ICD). Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: All models were adjusted for maternal age at first birth, parity and maternal education. Funding: Not reported
	CVD prevalence (%)	Crude HR (95% CI)	Adjusted* HR (95% CI)	Excluding preterm infants or SGA Adjusted HR† (95% CI)	Excluding preterm infants or SGA Adjusted HR‡ (95% CI)																																																																																																																																																																																								
All term births	3548 (17)	1.00	1.00	1.00	1.00																																																																																																																																																																																								
All preterm births	3,494 (13)	1.30 (1.28, 1.37)	1.30 (1.31, 1.41)	1.21 (1.14, 1.29)	1.18 (1.13, 1.25)																																																																																																																																																																																								
Severity of preterm birth																																																																																																																																																																																													
35 to 36 weeks	2,122 (13)	1.31 (1.26, 1.37)	1.30 (1.28, 1.40)	1.31 (1.27, 1.40)	1.26 (1.23, 1.31)																																																																																																																																																																																								
33 to 34 weeks	801 (14)	1.34 (1.23, 1.45)	1.37 (1.24, 1.46)	1.32 (1.21, 1.42)	1.26 (1.14, 1.37)																																																																																																																																																																																								
<32 weeks	461 (12)	1.36 (1.24, 1.49)	1.41 (1.28, 1.55)	1.34 (1.22, 1.52)	1.30 (1.21, 1.35)																																																																																																																																																																																								
Resectom preterm birth§																																																																																																																																																																																													
All term births	14,034 (88)	1.0	1.0	1.0	1.0																																																																																																																																																																																								
One	1,404 (102)	1.27 (1.21, 1.34)	1.24 (1.17, 1.31)	1.19 (1.12, 1.27)	1.16 (1.08, 1.25)																																																																																																																																																																																								
Two or more	208 (15)	1.31 (1.32, 1.70)	1.44 (1.25, 1.65)	1.37 (1.16, 1.60)	1.26 (1.05, 1.51)																																																																																																																																																																																								
Timing of preterm birth¶																																																																																																																																																																																													
First birth	759 (10)	1.36 (1.06, 1.71)	1.12 (1.04, 1.21)	1.07 (0.98, 1.17)	1.06 (0.95, 1.14)																																																																																																																																																																																								
Subsequent birth	469 (12)	1.44 (1.33, 1.55)	1.39 (1.28, 1.50)	1.34 (1.26, 1.40)	1.34 (1.21, 1.48)																																																																																																																																																																																								
	Ischemic	Stroke	Hypertension	Atherosclerosis	Thrombosis	Diabetes																																																																																																																																																																																							
Term births (n=50)	13,283 (1.3)	3,185 (0.8)	25,363 (6.4)	462 (0.1)	145 (0.04)	10,964 (2.5)																																																																																																																																																																																							
All PTHs (n=50)	1,272 (4.6)	351 (1.3)	2,164 (8.1)	124 (0.3)	23 (0.09)	1,106 (4.2)																																																																																																																																																																																							
All preterm birth	1.42 (1.34, 1.52)	1.67 (1.48, 1.89)	1.27 (1.21, 1.34)	4.11 (3.28, 5.14)	2.23 (1.34, 3.74)	1.61 (1.30, 1.73)																																																																																																																																																																																							
Severity of preterm birth																																																																																																																																																																																													
35 to 36 weeks	1.41 (1.30, 1.53)	1.73 (1.49, 2.01)	1.28 (1.21, 1.37)	3.94 (2.99, 5.19)	1.93 (0.98, 3.81)	1.71 (1.38, 1.87)																																																																																																																																																																																							
33 to 34 weeks	1.49 (1.32, 1.68)	1.42 (1.10, 1.84)	1.22 (1.11, 1.35)	4.18 (2.79, 6.28)	2.04 (0.75, 5.55)	1.41 (1.22, 1.63)																																																																																																																																																																																							
<32 weeks	1.38 (1.15, 1.66)	1.92 (1.38, 2.67)	1.29 (1.12, 1.49)	4.90 (2.81, 8.54)	4.14 (1.52, 11.31)	1.52 (1.25, 1.85)																																																																																																																																																																																							
Resectom preterm birth§																																																																																																																																																																																													
One	1.22 (1.09, 1.36)	1.77 (1.44, 2.17)	1.17 (1.08, 1.27)	2.72 (1.70, 4.35)	2.78 (1.29, 6.01)	1.33 (1.18, 1.50)																																																																																																																																																																																							
Two or more	1.78 (1.40, 2.27)	1.37 (0.75, 2.49)	1.25 (1.00, 1.52)	8.70 (4.37, 17.29)	2.29 (0.31, 16.83)	1.50 (1.12, 2.00)																																																																																																																																																																																							
Timing of preterm birth¶																																																																																																																																																																																													
First birth	1.03 (0.88, 1.20)	1.60 (1.22, 2.11)	1.11 (1.00, 1.24)	1.78 (0.87, 3.66)	3.12 (1.22, 7.87)	1.34 (1.14, 1.56)																																																																																																																																																																																							
Subsequent birth	1.48 (1.27, 1.72)	2.00 (1.50, 2.67)	1.24 (1.11, 1.40)	3.97 (2.21, 7.08)	2.33 (0.71, 7.61)	1.17 (0.97, 1.41)																																																																																																																																																																																							
Hastie, 2011	Design Prospective cohort study N total = 750 350	Aim of the study To explore whether the association of IHD risk was specific to spontaneous or elective pre-term delivery Inclusion criteria - women delivered a live, singleton infant following their first pregnancy between 1969 and 2007. - Aged between 35 and 65 years at time of first IHD event or end of follow-up Exclusion criteria	Intervention Preterm delivery < 37 wk N = 29 965	Controls Term delivery ≥ 37 wk N = 705 607	Primary outcomes: IHD mortality and event Secondary outcomes: Follow up: Mean 22 years (range 0-39 years)	Primary outcomes: Table 2 Univariate and multivariate Cox proportional hazards models of the association between pre-term delivery and risk of IHD deaths and events <table><thead><tr><th rowspan="2">Outcomes</th><th colspan="2">Univariate analysis</th><th colspan="2">Multivariate analysis*</th></tr><tr><th>Complete cases only n = 551 488</th><th>All cases n = 750 350</th><th>Complete cases only n = 551 488</th><th>All cases^b n = 750 350</th></tr></thead><tbody><tr><td>IHD mortality</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>All pre-term</td><td>2.28 (1.74–2.97)</td><td>2.25 (1.88–2.70)</td><td>2.16 (1.66–2.83)</td><td>2.26 (1.88–2.71)</td></tr><tr><td>Spontaneous pre-term</td><td>1.89 (1.32–2.68)</td><td>2.00 (1.59–2.52)</td><td>1.90 (1.34–2.71)</td><td>2.14 (1.70–2.70)</td></tr><tr><td>Elective pre-term</td><td>3.02 (2.06–4.42)</td><td>2.78 (2.11–3.67)</td><td>2.60 (1.77–3.82)</td><td>2.49 (1.89–3.30)</td></tr><tr><td>IHD event</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>All pre-term</td><td>1.72 (1.55–1.91)</td><td>1.60 (1.48–1.73)</td><td>1.66 (1.49–1.84)</td><td>1.58 (1.47–1.71)</td></tr><tr><td>Spontaneous pre-term</td><td>1.52 (1.33–1.74)</td><td>1.45 (1.32–1.59)</td><td>1.50 (1.31–1.72)</td><td>1.46 (1.33–1.61)</td></tr><tr><td>Elective pre-term</td><td>2.10 (1.80–2.47)</td><td>1.92 (1.70–2.16)</td><td>1.94 (1.66–2.28)</td><td>1.81 (1.61–2.04)</td></tr></tbody></table> *Adjusted for age at delivery, maternal height, deprivation category, birthweight decile, essential hypertension and pre-eclampsia. ^bUsing multivariate imputation. All referent to term deliveries. Secondary outcomes: Delivery occurred pre-term in 44 743 (6.0%) women. Of these, 29 965 (67.0%) underwent spontaneous pre-term delivery and 14 747 (33.0%) elective pre-term delivery. Overall, 15 061 deaths occurred and 1154 were recorded as being due to IHD (of which 1022 followed delivery at term; 132 pre-term; 79 spontaneous preterm; 53 elective pre-term). An additional 7474 women were admitted to hospital for non-fatal IHD, resulting in	Outcomes	Univariate analysis		Multivariate analysis*		Complete cases only n = 551 488	All cases n = 750 350	Complete cases only n = 551 488	All cases ^b n = 750 350	IHD mortality					All pre-term	2.28 (1.74–2.97)	2.25 (1.88–2.70)	2.16 (1.66–2.83)	2.26 (1.88–2.71)	Spontaneous pre-term	1.89 (1.32–2.68)	2.00 (1.59–2.52)	1.90 (1.34–2.71)	2.14 (1.70–2.70)	Elective pre-term	3.02 (2.06–4.42)	2.78 (2.11–3.67)	2.60 (1.77–3.82)	2.49 (1.89–3.30)	IHD event					All pre-term	1.72 (1.55–1.91)	1.60 (1.48–1.73)	1.66 (1.49–1.84)	1.58 (1.47–1.71)	Spontaneous pre-term	1.52 (1.33–1.74)	1.45 (1.32–1.59)	1.50 (1.31–1.72)	1.46 (1.33–1.61)	Elective pre-term	2.10 (1.80–2.47)	1.92 (1.70–2.16)	1.94 (1.66–2.28)	1.81 (1.61–2.04)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: They linked three Scottish routine data sources. The Scottish Morbidity Record 1 collects data on all acute hospital admissions, Scottish Morbidity Record 2 collects data on all pregnancies and Scotland's Registrar General collates data from all death certificates. Of the 750 350 women, 551 488 (73.5%) had complete data for all covariates. Analyses were done replacing missing values with the median of the observed values and using a missing category indicator.																																																																																																																																					
Outcomes	Univariate analysis		Multivariate analysis*																																																																																																																																																																																										
	Complete cases only n = 551 488	All cases n = 750 350	Complete cases only n = 551 488	All cases ^b n = 750 350																																																																																																																																																																																									
IHD mortality																																																																																																																																																																																													
All pre-term	2.28 (1.74–2.97)	2.25 (1.88–2.70)	2.16 (1.66–2.83)	2.26 (1.88–2.71)																																																																																																																																																																																									
Spontaneous pre-term	1.89 (1.32–2.68)	2.00 (1.59–2.52)	1.90 (1.34–2.71)	2.14 (1.70–2.70)																																																																																																																																																																																									
Elective pre-term	3.02 (2.06–4.42)	2.78 (2.11–3.67)	2.60 (1.77–3.82)	2.49 (1.89–3.30)																																																																																																																																																																																									
IHD event																																																																																																																																																																																													
All pre-term	1.72 (1.55–1.91)	1.60 (1.48–1.73)	1.66 (1.49–1.84)	1.58 (1.47–1.71)																																																																																																																																																																																									
Spontaneous pre-term	1.52 (1.33–1.74)	1.45 (1.32–1.59)	1.50 (1.31–1.72)	1.46 (1.33–1.61)																																																																																																																																																																																									
Elective pre-term	2.10 (1.80–2.47)	1.92 (1.70–2.16)	1.94 (1.66–2.28)	1.81 (1.61–2.04)																																																																																																																																																																																									

		1. Stillbirths 2. Maternal age < 12 years 3. Birthweight < 500 g 4. GA < 24 wk or > 43 wk				a total of 8628 women suffering IHD events (of which 7902 followed delivery at term; 726 pre-term; 445 spontaneous pre-term; 280 elective pre-term). Among spontaneous deliveries, the association with IHD mortality was much stronger for extreme pre-term delivery (GA 24-32 wk) (HR 3.23, 95% CI 2.17–4.80) than mild–moderate pre-term delivery (33-36 wk) (HR 1.85, 95% CI 1.41–2.44) (Wald test of equality of coefficients P=0.022).	Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: The multivariate models were adjusted for age at delivery, maternal height, deprivation category, birthweight deciles and the presence of essential hypertension and pre-eclampsia. No confounding for smoking and BMI Funding: Not reported																																																																																																																						
Irgens, 2001	Design Cohort study N total = 626 272	Aim of the study To assess whether mothers and fathers have a higher long term risk of death, particularly from cardiovascular disease and cancer, after the mother has had pre-eclampsia or preterm birth. Inclusion criteria mothers whose first delivery was registered between 1967 and 1992. Exclusion criteria	Intervention: No pre-eclampsia during Pregnancy 16-36 weeks N = 26 018	Controls: No pre-eclampsia during pregnancy > 37 weeks N = 576 099	Primary outcomes: Total mortality and mortality from cardiovascular causes, cancer, and stroke from 1967 to 1992, from data from the Norwegian registry of causes of death. Secondary outcomes: Follow up: Median 13 years	<table><caption>Table 1 Long term mortality of parents, according to whether mother had pre-eclampsia during pregnancy and gestational age of baby at birth, Norway, 1967-92</caption><thead><tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">Gestational age of baby at birth</th><th colspan="2">No of mothers</th><th rowspan="2">No (%) of pregnancies with unknown fathers</th><th colspan="2">No of deaths (1967-92)</th><th colspan="2">Deaths per 1000</th></tr><tr><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th></tr></thead><tbody><tr><td>No pre-eclampsia during pregnancy</td><td>≥ 37 weeks</td><td>516 099</td><td>407 341</td><td>78 758 (13.7)</td><td>3 882</td><td>8 491</td><td>6.7</td><td>17.1</td></tr><tr><td></td><td>16-36 weeks</td><td>26 018</td><td>20 861</td><td>5 157 (19.8)</td><td>284</td><td>418</td><td>10.9</td><td>20.0</td></tr><tr><td>Pre-eclampsia during pregnancy</td><td>≥ 37 weeks</td><td>21 506</td><td>18 840</td><td>2 666 (12.4)</td><td>143</td><td>313</td><td>6.6</td><td>16.6</td></tr><tr><td></td><td>16-36 weeks</td><td>2 649</td><td>2 274</td><td>375 (14.2)</td><td>41</td><td>26</td><td>15.5</td><td>11.4</td></tr><tr><td>All births</td><td></td><td>626 272</td><td>539 316</td><td>86 956 (13.9)</td><td>4 350</td><td>9 246</td><td>6.9</td><td>17.1</td></tr></tbody></table> <table><caption>Table 2 Long term mortality from specific causes among parents, according to whether mother had pre-eclampsia during pregnancy and gestational age of baby at birth, Norway, 1967-92. Values are relative hazard rates* (95% CIs)</caption><thead><tr><th rowspan="2">Births between 1967 and 1992</th><th rowspan="2">Gestational age of baby at birth</th><th colspan="2">All deaths (1967-92)</th><th colspan="2">Deaths from cardiovascular causes</th><th colspan="2">Deaths from stroke</th><th colspan="2">Deaths from cancer</th></tr><tr><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th><th>Mothers</th><th>Fathers</th></tr></thead><tbody><tr><td>No pre-eclampsia during pregnancy</td><td>≥ 37 weeks</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td></td><td>16-36 weeks</td><td>1.36 (1.26-1.76)</td><td>1.13 (1.05-1.21)</td><td>2.30 (2.12-4.11)</td><td>0.97 (0.79-1.20)</td><td>1.91 (1.26-2.91)</td><td>1.39 (0.96-2.04)</td><td>1.52 (1.10-1.58)</td><td>1.98 (0.86-1.35)</td></tr><tr><td>Pre-eclampsia during pregnancy</td><td>≥ 37 weeks</td><td>1.04 (0.88-1.23)</td><td>1.01 (0.80-1.13)</td><td>1.05 (1.01-2.29)</td><td>1.01 (0.81-1.27)</td><td>0.98 (0.60-1.91)</td><td>1.03 (0.64-1.68)</td><td>0.90 (0.59-2.28)</td><td>0.98 (0.71-1.23)</td></tr><tr><td></td><td>16-36 weeks</td><td>2.71 (1.89-3.68)</td><td>0.75 (0.51-1.10)</td><td>0.12 (4.21-15.33)</td><td>1.03 (0.95-1.92)</td><td>5.08 (2.09-12.35)</td><td>(no deaths)</td><td>0.36 (0.12-1.11)</td><td>0.66 (0.39-1.47)</td></tr></tbody></table> *Obtained from Cox regression, adjusted for mother's age at delivery and year of birth of baby.		Gestational age of baby at birth	No of mothers		No (%) of pregnancies with unknown fathers	No of deaths (1967-92)		Deaths per 1000		Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	No pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	516 099	407 341	78 758 (13.7)	3 882	8 491	6.7	17.1		16-36 weeks	26 018	20 861	5 157 (19.8)	284	418	10.9	20.0	Pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	21 506	18 840	2 666 (12.4)	143	313	6.6	16.6		16-36 weeks	2 649	2 274	375 (14.2)	41	26	15.5	11.4	All births		626 272	539 316	86 956 (13.9)	4 350	9 246	6.9	17.1	Births between 1967 and 1992	Gestational age of baby at birth	All deaths (1967-92)		Deaths from cardiovascular causes		Deaths from stroke		Deaths from cancer		Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	No pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	1	1	1	1	1	1	1	1		16-36 weeks	1.36 (1.26-1.76)	1.13 (1.05-1.21)	2.30 (2.12-4.11)	0.97 (0.79-1.20)	1.91 (1.26-2.91)	1.39 (0.96-2.04)	1.52 (1.10-1.58)	1.98 (0.86-1.35)	Pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	1.04 (0.88-1.23)	1.01 (0.80-1.13)	1.05 (1.01-2.29)	1.01 (0.81-1.27)	0.98 (0.60-1.91)	1.03 (0.64-1.68)	0.90 (0.59-2.28)	0.98 (0.71-1.23)		16-36 weeks	2.71 (1.89-3.68)	0.75 (0.51-1.10)	0.12 (4.21-15.33)	1.03 (0.95-1.92)	5.08 (2.09-12.35)	(no deaths)	0.36 (0.12-1.11)	0.66 (0.39-1.47)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Data on the cohorts were derived from the medical birth registry of Norway, which comprises all births in Norway since 1967 with more than 16 weeks of gestation (about 60 000 births a year), and from the registry of causes of death. We defined cardiovascular mortality as all deaths in which the cause was registered as being related to the heart. This included codes 410 to 429 of ICD-8 and ICD-9 (international classification of diseases, 8th and 9th revisions). Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjusted for mother's age at delivery and year of birth of baby. Funding: Helse og Rehabilitering
	Gestational age of baby at birth	No of mothers		No (%) of pregnancies with unknown fathers	No of deaths (1967-92)				Deaths per 1000																																																																																																																				
		Mothers	Fathers		Mothers	Fathers	Mothers	Fathers																																																																																																																					
No pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	516 099	407 341	78 758 (13.7)	3 882	8 491	6.7	17.1																																																																																																																					
	16-36 weeks	26 018	20 861	5 157 (19.8)	284	418	10.9	20.0																																																																																																																					
Pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	21 506	18 840	2 666 (12.4)	143	313	6.6	16.6																																																																																																																					
	16-36 weeks	2 649	2 274	375 (14.2)	41	26	15.5	11.4																																																																																																																					
All births		626 272	539 316	86 956 (13.9)	4 350	9 246	6.9	17.1																																																																																																																					
Births between 1967 and 1992	Gestational age of baby at birth	All deaths (1967-92)		Deaths from cardiovascular causes		Deaths from stroke		Deaths from cancer																																																																																																																					
		Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers																																																																																																																				
No pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																																																				
	16-36 weeks	1.36 (1.26-1.76)	1.13 (1.05-1.21)	2.30 (2.12-4.11)	0.97 (0.79-1.20)	1.91 (1.26-2.91)	1.39 (0.96-2.04)	1.52 (1.10-1.58)	1.98 (0.86-1.35)																																																																																																																				
Pre-eclampsia during pregnancy	≥ 37 weeks	1.04 (0.88-1.23)	1.01 (0.80-1.13)	1.05 (1.01-2.29)	1.01 (0.81-1.27)	0.98 (0.60-1.91)	1.03 (0.64-1.68)	0.90 (0.59-2.28)	0.98 (0.71-1.23)																																																																																																																				
	16-36 weeks	2.71 (1.89-3.68)	0.75 (0.51-1.10)	0.12 (4.21-15.33)	1.03 (0.95-1.92)	5.08 (2.09-12.35)	(no deaths)	0.36 (0.12-1.11)	0.66 (0.39-1.47)																																																																																																																				
Lykke, 2010a	Design Retrospecti	Aim of the study 1. the risk of separate	Intervention: Delivery < 37	Controls: Delivery ≥	Primary outcomes:	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes																																																																																																																						

	ve cohort study N total = Cohort 1: 782 287 Cohort 2: 536 419	subsequent cardiovascular events and type-II diabetes in women delivering preterm in a first singleton pregnancy; 2. the effect of gestational age and recurrence of a preterm delivery on the risk of these subsequent cardiovascular events and type-II diabetes; and 3. the effect of adjusting for other pregnancy complications on these risks. Inclusion criteria 1. Women delivering in Denmark from 1978 – 2007. 2. 15-50 years Cohort 1: First singleton delivery. Cohort 2: Subpopulation of cohort 1: First delivery after age of 15 years and second singleton delivery before age of 50 years. Exclusion criteria 1. Known cardiovascular disease 2. DM 3. Died or emigrate within 3 months of delivery.	weeks of gestation N = 41 659	37 weeks of gestation N = 713 739	Subsequent maternal hypertension, ischaemic heart diseases, thromboembolism and type-II diabetes. Secondary outcomes: Follow up: Cohort 1: median 14.6 years (0.25-30.2) Cohort 2: median 12.9 years (0.25-29.4)	Table 2. Women in cohort 1 showing gestational age of the first delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes mellitus <table><tr><th rowspan="3">Gestational age</th><th rowspan="3">n</th><th rowspan="3">%</th><th colspan="9">Hypertension</th></tr><tr><th colspan="3">Numbers</th><th colspan="3">Crude</th><th colspan="3">Adjusted</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>Rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>≥37 weeks</td><td>713 739</td><td>91.2</td><td>15 605</td><td>2.2</td><td>15.2</td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>32–36 weeks</td><td>35 255</td><td>4.5</td><td>1256</td><td>3.6</td><td>26.1</td><td>1.74</td><td>(1.65–1.85)</td><td><0.001</td><td>1.30</td><td>(1.20–1.40)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>28–31 weeks</td><td>4698</td><td>0.6</td><td>269</td><td>5.7</td><td>40.9</td><td>2.71</td><td>(2.40–3.06)</td><td><0.001</td><td>1.50</td><td>(1.25–1.80)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>20–27 weeks</td><td>1706</td><td>0.2</td><td>83</td><td>4.9</td><td>40.1</td><td>2.66</td><td>(2.15–3.31)</td><td><0.001</td><td>1.49</td><td>(1.09–2.04)</td><td>0.014</td></tr><tr><td>Missing values</td><td>26 889</td><td>3.4</td><td>1338</td><td>5.0</td><td>20.0</td><td>0.94</td><td>(0.88–0.99)</td><td>0.031</td><td>0.97</td><td>(0.83–1.13)</td><td>0.68</td></tr></table> <table><tr><th rowspan="3">Gestational age</th><th rowspan="3">n</th><th rowspan="3">%</th><th colspan="9">Ischaemic heart disease</th></tr><tr><th colspan="3">Numbers</th><th colspan="3">Crude</th><th colspan="3">Adjusted</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>Rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>≥37 weeks</td><td>713 739</td><td>91.2</td><td>7257</td><td>1.0</td><td>7.0</td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>32–36 weeks</td><td>35 255</td><td>4.5</td><td>500</td><td>1.4</td><td>10.3</td><td>1.49</td><td>(1.36–1.64)</td><td><0.001</td><td>1.32</td><td>(1.20–1.45)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>28–31 weeks</td><td>4698</td><td>0.6</td><td>63</td><td>1.3</td><td>9.4</td><td>1.34</td><td>(1.05–1.72)</td><td>0.020</td><td>1.03</td><td>(0.80–1.34)</td><td>0.80</td></tr><tr><td>20–27 weeks</td><td>1706</td><td>0.2</td><td>26</td><td>1.5</td><td>12.4</td><td>1.83</td><td>(1.24–2.69)</td><td>0.002</td><td>1.61</td><td>(1.09–2.37)</td><td>0.017</td></tr><tr><td>Missing values</td><td>26 889</td><td>3.4</td><td>670</td><td>2.5</td><td>9.9</td><td>0.94</td><td>(0.86–1.02)</td><td>0.12</td><td>0.77</td><td>(0.64–0.93)</td><td>0.006</td></tr></table> <table><tr><th rowspan="3">Gestational age</th><th rowspan="3">n</th><th rowspan="3">%</th><th colspan="9">Thromboembolism</th></tr><tr><th colspan="3">Numbers</th><th colspan="3">Crude</th><th colspan="3">Adjusted</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>Rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>≥37 weeks</td><td>713 739</td><td>91.2</td><td>3313</td><td>0.5</td><td>3.2</td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>32–36 weeks</td><td>35 255</td><td>4.5</td><td>249</td><td>0.7</td><td>5.1</td><td>1.60</td><td>(1.41–1.82)</td><td><0.001</td><td>1.42</td><td>(1.24–1.62)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>28–31 weeks</td><td>4698</td><td>0.6</td><td>47</td><td>1.0</td><td>7.0</td><td>2.20</td><td>(1.65–2.94)</td><td><0.001</td><td>1.67</td><td>(1.23–2.26)</td><td>0.001</td></tr><tr><td>20–27 weeks</td><td>1706</td><td>0.2</td><td>9</td><td>0.5</td><td>4.3</td><td>1.35</td><td>(0.70–2.60)</td><td>0.37</td><td>1.20</td><td>(0.62–2.31)</td><td>0.59</td></tr><tr><td>Missing values</td><td>26 889</td><td>3.4</td><td>263</td><td>1.0</td><td>3.9</td><td>1.06</td><td>(0.92–1.21)</td><td>0.42</td><td>1.18</td><td>(0.86–1.62)</td><td>0.31</td></tr></table> <table><tr><th rowspan="3">Gestational age</th><th rowspan="3">n</th><th rowspan="3">%</th><th colspan="9">Type-II diabetes mellitus</th></tr><tr><th colspan="3">Numbers</th><th colspan="3">Crude</th><th colspan="3">Adjusted</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>Rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>≥37 weeks</td><td>713 739</td><td>91.2</td><td>5643</td><td>0.8</td><td>5.5</td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>32–36 weeks</td><td>35 255</td><td>4.5</td><td>542</td><td>1.5</td><td>11.2</td><td>2.07</td><td>(1.90–2.27)</td><td><0.001</td><td>1.89</td><td>(1.69–2.10)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>28–31 weeks</td><td>4698</td><td>0.6</td><td>92</td><td>2.0</td><td>13.8</td><td>2.55</td><td>(2.07–3.13)</td><td><0.001</td><td>2.57</td><td>(1.92–3.45)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>20–27 weeks</td><td>1706</td><td>0.2</td><td>28</td><td>1.6</td><td>13.3</td><td>2.41</td><td>(1.65–3.52)</td><td><0.001</td><td>2.14</td><td>(1.27–3.59)</td><td>0.004</td></tr><tr><td>Missing values</td><td>26 889</td><td>3.4</td><td>415</td><td>1.5</td><td>6.2</td><td>0.80</td><td>(0.72–0.89)</td><td><0.001</td><td>0.65</td><td>(0.52–0.82)</td><td><0.001</td></tr></table> HR, hazard ratio; CI, 95% confidence interval; rate is number of events per 10 000 years of observation. Maternal age and year of delivery were included in all of the models. In the adjusted models, hypertensive pregnancy disorders, small- and large-for-gestational-age offspring, placental abruption and stillbirth were included.	Gestational age	n	%	Hypertension									Numbers			Crude			Adjusted			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P	≥37 weeks	713 739	91.2	15 605	2.2	15.2	1 (reference)			1 (reference)			32–36 weeks	35 255	4.5	1256	3.6	26.1	1.74	(1.65–1.85)	<0.001	1.30	(1.20–1.40)	<0.001	28–31 weeks	4698	0.6	269	5.7	40.9	2.71	(2.40–3.06)	<0.001	1.50	(1.25–1.80)	<0.001	20–27 weeks	1706	0.2	83	4.9	40.1	2.66	(2.15–3.31)	<0.001	1.49	(1.09–2.04)	0.014	Missing values	26 889	3.4	1338	5.0	20.0	0.94	(0.88–0.99)	0.031	0.97	(0.83–1.13)	0.68	Gestational age	n	%	Ischaemic heart disease									Numbers			Crude			Adjusted			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P	≥37 weeks	713 739	91.2	7257	1.0	7.0	1 (reference)			1 (reference)			32–36 weeks	35 255	4.5	500	1.4	10.3	1.49	(1.36–1.64)	<0.001	1.32	(1.20–1.45)	<0.001	28–31 weeks	4698	0.6	63	1.3	9.4	1.34	(1.05–1.72)	0.020	1.03	(0.80–1.34)	0.80	20–27 weeks	1706	0.2	26	1.5	12.4	1.83	(1.24–2.69)	0.002	1.61	(1.09–2.37)	0.017	Missing values	26 889	3.4	670	2.5	9.9	0.94	(0.86–1.02)	0.12	0.77	(0.64–0.93)	0.006	Gestational age	n	%	Thromboembolism									Numbers			Crude			Adjusted			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P	≥37 weeks	713 739	91.2	3313	0.5	3.2	1 (reference)			1 (reference)			32–36 weeks	35 255	4.5	249	0.7	5.1	1.60	(1.41–1.82)	<0.001	1.42	(1.24–1.62)	<0.001	28–31 weeks	4698	0.6	47	1.0	7.0	2.20	(1.65–2.94)	<0.001	1.67	(1.23–2.26)	0.001	20–27 weeks	1706	0.2	9	0.5	4.3	1.35	(0.70–2.60)	0.37	1.20	(0.62–2.31)	0.59	Missing values	26 889	3.4	263	1.0	3.9	1.06	(0.92–1.21)	0.42	1.18	(0.86–1.62)	0.31	Gestational age	n	%	Type-II diabetes mellitus									Numbers			Crude			Adjusted			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P	≥37 weeks	713 739	91.2	5643	0.8	5.5	1 (reference)			1 (reference)			32–36 weeks	35 255	4.5	542	1.5	11.2	2.07	(1.90–2.27)	<0.001	1.89	(1.69–2.10)	<0.001	28–31 weeks	4698	0.6	92	2.0	13.8	2.55	(2.07–3.13)	<0.001	2.57	(1.92–3.45)	<0.001	20–27 weeks	1706	0.2	28	1.6	13.3	2.41	(1.65–3.52)	<0.001	2.14	(1.27–3.59)	0.004	Missing values	26 889	3.4	415	1.5	6.2	0.80	(0.72–0.89)	<0.001	0.65	(0.52–0.82)	<0.001	Selection bias: Possible, no confounding for moking, obesity and socio-economic status Method of assessing the outcome appropriately: Yes, they extract information from the National Patient Registry (NPR) and used specific ICD-8 and -10 codes for the primary outcome. The NPR collects information on all discharge diagnoses from hospitals and deliveries in Denmark. Missing values occurred more frequently in the earlier years; these were analysed as separate groups. After initial stratification by year of delivery and pregnancy complication in the Cox models, they included these and interaction links in a stepwise forward procedure using likelihood ratio statistics, with an entry criterion of P < 0.05: no significant interactions were detected. They calculated sensitivity analyses excluding pregnancies complicated by hypertensive disorders, placental abruption, SGA or LGA, or stillbirth: The results are in agreement with the presented results. Selective loss to follow up: Cohort 1: during this follow-up period, 15 902 (2.0%) emigrated and 8876 (1.1%) died. Cohort 2: during this follow-up period, 7109 (1.3%) women emigrated and 4888 (0.9%) died. Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustments for maternal age, year of delivery, hypertensive pregnancy disorders, fetal growth deviation, placental abruption and stillbirth. No adjustment for important factors such as smoking, body mass index, physical
Gestational age	n	%	Hypertension																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			Numbers			Crude				Adjusted																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
≥37 weeks	713 739	91.2	15 605	2.2	15.2	1 (reference)			1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
32–36 weeks	35 255	4.5	1256	3.6	26.1	1.74	(1.65–1.85)	<0.001	1.30	(1.20–1.40)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
28–31 weeks	4698	0.6	269	5.7	40.9	2.71	(2.40–3.06)	<0.001	1.50	(1.25–1.80)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
20–27 weeks	1706	0.2	83	4.9	40.1	2.66	(2.15–3.31)	<0.001	1.49	(1.09–2.04)	0.014																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Missing values	26 889	3.4	1338	5.0	20.0	0.94	(0.88–0.99)	0.031	0.97	(0.83–1.13)	0.68																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Gestational age	n	%	Ischaemic heart disease																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			Numbers			Crude			Adjusted																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
≥37 weeks	713 739	91.2	7257	1.0	7.0	1 (reference)			1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
32–36 weeks	35 255	4.5	500	1.4	10.3	1.49	(1.36–1.64)	<0.001	1.32	(1.20–1.45)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
28–31 weeks	4698	0.6	63	1.3	9.4	1.34	(1.05–1.72)	0.020	1.03	(0.80–1.34)	0.80																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
20–27 weeks	1706	0.2	26	1.5	12.4	1.83	(1.24–2.69)	0.002	1.61	(1.09–2.37)	0.017																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Missing values	26 889	3.4	670	2.5	9.9	0.94	(0.86–1.02)	0.12	0.77	(0.64–0.93)	0.006																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Gestational age	n	%	Thromboembolism																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			Numbers			Crude			Adjusted																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
≥37 weeks	713 739	91.2	3313	0.5	3.2	1 (reference)			1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
32–36 weeks	35 255	4.5	249	0.7	5.1	1.60	(1.41–1.82)	<0.001	1.42	(1.24–1.62)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
28–31 weeks	4698	0.6	47	1.0	7.0	2.20	(1.65–2.94)	<0.001	1.67	(1.23–2.26)	0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
20–27 weeks	1706	0.2	9	0.5	4.3	1.35	(0.70–2.60)	0.37	1.20	(0.62–2.31)	0.59																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Missing values	26 889	3.4	263	1.0	3.9	1.06	(0.92–1.21)	0.42	1.18	(0.86–1.62)	0.31																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Gestational age	n	%	Type-II diabetes mellitus																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			Numbers			Crude			Adjusted																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
≥37 weeks	713 739	91.2	5643	0.8	5.5	1 (reference)			1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
32–36 weeks	35 255	4.5	542	1.5	11.2	2.07	(1.90–2.27)	<0.001	1.89	(1.69–2.10)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
28–31 weeks	4698	0.6	92	2.0	13.8	2.55	(2.07–3.13)	<0.001	2.57	(1.92–3.45)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
20–27 weeks	1706	0.2	28	1.6	13.3	2.41	(1.65–3.52)	<0.001	2.14	(1.27–3.59)	0.004																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Missing values	26 889	3.4	415	1.5	6.2	0.80	(0.72–0.89)	<0.001	0.65	(0.52–0.82)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

						Table 3. Women in cohort 2 with a preterm delivery in the first, second, or in both pregnancies and the risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes. <table><tr><th rowspan="3">Combination</th><th rowspan="3">n</th><th rowspan="3">%</th><th colspan="9">Hypertension</th></tr><tr><th colspan="3">Numbers</th><th colspan="3">Crude</th><th colspan="3">Adjusted</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>Rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>No PTD in either pregnancies</td><td>471 052</td><td>87.8</td><td>9916</td><td>2.1</td><td>16.8</td><td>1 (reference)</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PTD in first pregnancy</td><td>21 161</td><td>3.9</td><td>585</td><td>2.8</td><td>22.6</td><td>1.38 (1.27-1.51)</td><td><0.001</td><td>1.22 (1.10-1.35)</td><td><0.001</td><td></td></tr><tr><td>PTD in second pregnancy</td><td>14 358</td><td>2.7</td><td>510</td><td>3.6</td><td>28.2</td><td>1.67 (1.53-1.83)</td><td><0.001</td><td>1.20 (1.07-1.35)</td><td>0.002</td><td></td></tr><tr><td>PTD in both pregnancies</td><td>4244</td><td>0.8</td><td>166</td><td>3.9</td><td>32.3</td><td>1.98 (1.70-2.31)</td><td><0.001</td><td>1.39 (1.14-1.70)</td><td>0.001</td><td></td></tr><tr><td>Missing values</td><td>25 604</td><td>4.8</td><td>1147</td><td>4.5</td><td>21.9</td><td>0.95 (0.89-1.01)</td><td>0.12</td><td>0.98 (0.86-1.13)</td><td>0.79</td><td></td></tr></table> <table><tr><th rowspan="3">Combination</th><th rowspan="3">n</th><th rowspan="3">%</th><th colspan="9">Ischaemic heart disease</th></tr><tr><th colspan="3">Numbers</th><th colspan="3">Crude</th><th colspan="3">Adjusted</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>Rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>No PTD in either pregnancies</td><td>471 052</td><td>87.8</td><td>4730</td><td>1.0</td><td>8.0</td><td>1 (reference)</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PTD in first pregnancy</td><td>21 161</td><td>3.9</td><td>253</td><td>1.2</td><td>9.7</td><td>1.25 (1.10-1.42)</td><td>0.001</td><td>1.07 (0.93-1.23)</td><td>0.33</td><td></td></tr><tr><td>PTD in second pregnancy</td><td>14 358</td><td>2.7</td><td>201</td><td>1.4</td><td>11.0</td><td>1.36 (1.18-1.57)</td><td><0.001</td><td>1.17 (0.99-1.38)</td><td>0.072</td><td></td></tr><tr><td>PTD in both pregnancies</td><td>4244</td><td>0.8</td><td>71</td><td>1.7</td><td>13.7</td><td>1.77 (1.40-2.24)</td><td><0.001</td><td>1.36 (1.02-1.81)</td><td>0.034</td><td></td></tr><tr><td>Missing values</td><td>25 604</td><td>4.8</td><td>555</td><td>2.2</td><td>10.5</td><td>0.92 (0.84-1.01)</td><td>0.09</td><td>0.78 (0.64-0.96)</td><td>0.021</td><td></td></tr></table> <table><tr><th rowspan="3">Combination</th><th rowspan="3">n</th><th rowspan="3">%</th><th colspan="9">Thromboembolism</th></tr><tr><th colspan="3">Numbers</th><th colspan="3">Crude</th><th colspan="3">Adjusted</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>Rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>No PTD in either pregnancies</td><td>471 052</td><td>87.8</td><td>1871</td><td>0.4</td><td>3.1</td><td>1 (reference)</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PTD in first pregnancy</td><td>21 161</td><td>3.9</td><td>113</td><td>0.5</td><td>4.3</td><td>1.37 (1.13-1.65)</td><td>0.001</td><td>1.18 (0.96-1.44)</td><td>0.11</td><td></td></tr><tr><td>PTD in second pregnancy</td><td>14 358</td><td>2.7</td><td>90</td><td>0.6</td><td>4.9</td><td>1.51 (1.23-1.87)</td><td><0.001</td><td>1.27 (1.02-1.59)</td><td>0.036</td><td></td></tr><tr><td>PTD in both pregnancies</td><td>4244</td><td>0.8</td><td>40</td><td>0.9</td><td>7.7</td><td>2.43 (1.78-3.33)</td><td><0.001</td><td>1.80 (1.29-2.50)</td><td>0.001</td><td></td></tr><tr><td>Missing values</td><td>25 604</td><td>4.8</td><td>190</td><td>0.7</td><td>3.6</td><td>0.96 (0.82-1.13)</td><td>0.61</td><td>0.98 (0.71-1.35)</td><td>0.91</td><td></td></tr></table> <table><tr><th rowspan="3">Combination</th><th rowspan="3">n</th><th rowspan="3">%</th><th colspan="9">Type-II diabetes mellitus</th></tr><tr><th colspan="3">Numbers</th><th colspan="3">Crude</th><th colspan="3">Adjusted</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>Rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>No PTD in neither pregnancies</td><td>471 052</td><td>87.8</td><td>3196</td><td>0.7</td><td>5.4</td><td>1 (reference)</td><td></td><td>1 (reference)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>PTD in first pregnancy</td><td>21 161</td><td>3.9</td><td>223</td><td>1.1</td><td>8.6</td><td>1.61 (1.40-1.85)</td><td><0.001</td><td>1.58 (1.34-1.86)</td><td><0.001</td><td></td></tr><tr><td>PTD in second pregnancy</td><td>14 358</td><td>2.7</td><td>208</td><td>1.4</td><td>11.4</td><td>2.10 (1.82-2.43)</td><td><0.001</td><td>1.88 (1.59-2.23)</td><td><0.001</td><td></td></tr><tr><td>PTD in both pregnancies</td><td>4244</td><td>0.8</td><td>78</td><td>1.8</td><td>15.1</td><td>2.73 (2.16-3.46)</td><td><0.001</td><td>2.30 (1.71-3.10)</td><td><0.001</td><td></td></tr><tr><td>Missing values</td><td>25 604</td><td>4.8</td><td>345</td><td>1.3</td><td>6.5</td><td>0.90 (0.79-1.01)</td><td>0.075</td><td>1.23 (0.86-1.75)</td><td>0.26</td><td></td></tr></table> PTD, preterm delivery; HR, hazard ratio; CI, 95% confidence interval; rate is number of events per 10 000 years of observation. Maternal age and year of delivery were included in all of the models. In the adjusted models, hypertensive pregnancy disorders, small- and large-for-gestational-age offspring, placental abruption and stillbirth were included. Secondary outcomes:	Combination	n	%	Hypertension									Numbers			Crude			Adjusted			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P	No PTD in either pregnancies	471 052	87.8	9916	2.1	16.8	1 (reference)		1 (reference)			PTD in first pregnancy	21 161	3.9	585	2.8	22.6	1.38 (1.27-1.51)	<0.001	1.22 (1.10-1.35)	<0.001		PTD in second pregnancy	14 358	2.7	510	3.6	28.2	1.67 (1.53-1.83)	<0.001	1.20 (1.07-1.35)	0.002		PTD in both pregnancies	4244	0.8	166	3.9	32.3	1.98 (1.70-2.31)	<0.001	1.39 (1.14-1.70)	0.001		Missing values	25 604	4.8	1147	4.5	21.9	0.95 (0.89-1.01)	0.12	0.98 (0.86-1.13)	0.79		Combination	n	%	Ischaemic heart disease									Numbers			Crude			Adjusted			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P	No PTD in either pregnancies	471 052	87.8	4730	1.0	8.0	1 (reference)		1 (reference)			PTD in first pregnancy	21 161	3.9	253	1.2	9.7	1.25 (1.10-1.42)	0.001	1.07 (0.93-1.23)	0.33		PTD in second pregnancy	14 358	2.7	201	1.4	11.0	1.36 (1.18-1.57)	<0.001	1.17 (0.99-1.38)	0.072		PTD in both pregnancies	4244	0.8	71	1.7	13.7	1.77 (1.40-2.24)	<0.001	1.36 (1.02-1.81)	0.034		Missing values	25 604	4.8	555	2.2	10.5	0.92 (0.84-1.01)	0.09	0.78 (0.64-0.96)	0.021		Combination	n	%	Thromboembolism									Numbers			Crude			Adjusted			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P	No PTD in either pregnancies	471 052	87.8	1871	0.4	3.1	1 (reference)		1 (reference)			PTD in first pregnancy	21 161	3.9	113	0.5	4.3	1.37 (1.13-1.65)	0.001	1.18 (0.96-1.44)	0.11		PTD in second pregnancy	14 358	2.7	90	0.6	4.9	1.51 (1.23-1.87)	<0.001	1.27 (1.02-1.59)	0.036		PTD in both pregnancies	4244	0.8	40	0.9	7.7	2.43 (1.78-3.33)	<0.001	1.80 (1.29-2.50)	0.001		Missing values	25 604	4.8	190	0.7	3.6	0.96 (0.82-1.13)	0.61	0.98 (0.71-1.35)	0.91		Combination	n	%	Type-II diabetes mellitus									Numbers			Crude			Adjusted			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P	No PTD in neither pregnancies	471 052	87.8	3196	0.7	5.4	1 (reference)		1 (reference)			PTD in first pregnancy	21 161	3.9	223	1.1	8.6	1.61 (1.40-1.85)	<0.001	1.58 (1.34-1.86)	<0.001		PTD in second pregnancy	14 358	2.7	208	1.4	11.4	2.10 (1.82-2.43)	<0.001	1.88 (1.59-2.23)	<0.001		PTD in both pregnancies	4244	0.8	78	1.8	15.1	2.73 (2.16-3.46)	<0.001	2.30 (1.71-3.10)	<0.001		Missing values	25 604	4.8	345	1.3	6.5	0.90 (0.79-1.01)	0.075	1.23 (0.86-1.75)	0.26		
Combination	n	%	Hypertension																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
			Numbers			Crude				Adjusted																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
No PTD in either pregnancies	471 052	87.8	9916	2.1	16.8	1 (reference)		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PTD in first pregnancy	21 161	3.9	585	2.8	22.6	1.38 (1.27-1.51)	<0.001	1.22 (1.10-1.35)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
PTD in second pregnancy	14 358	2.7	510	3.6	28.2	1.67 (1.53-1.83)	<0.001	1.20 (1.07-1.35)	0.002																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
PTD in both pregnancies	4244	0.8	166	3.9	32.3	1.98 (1.70-2.31)	<0.001	1.39 (1.14-1.70)	0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Missing values	25 604	4.8	1147	4.5	21.9	0.95 (0.89-1.01)	0.12	0.98 (0.86-1.13)	0.79																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Combination	n	%	Ischaemic heart disease																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
			Numbers			Crude			Adjusted																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
No PTD in either pregnancies	471 052	87.8	4730	1.0	8.0	1 (reference)		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PTD in first pregnancy	21 161	3.9	253	1.2	9.7	1.25 (1.10-1.42)	0.001	1.07 (0.93-1.23)	0.33																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
PTD in second pregnancy	14 358	2.7	201	1.4	11.0	1.36 (1.18-1.57)	<0.001	1.17 (0.99-1.38)	0.072																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
PTD in both pregnancies	4244	0.8	71	1.7	13.7	1.77 (1.40-2.24)	<0.001	1.36 (1.02-1.81)	0.034																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Missing values	25 604	4.8	555	2.2	10.5	0.92 (0.84-1.01)	0.09	0.78 (0.64-0.96)	0.021																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Combination	n	%	Thromboembolism																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
			Numbers			Crude			Adjusted																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
No PTD in either pregnancies	471 052	87.8	1871	0.4	3.1	1 (reference)		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PTD in first pregnancy	21 161	3.9	113	0.5	4.3	1.37 (1.13-1.65)	0.001	1.18 (0.96-1.44)	0.11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
PTD in second pregnancy	14 358	2.7	90	0.6	4.9	1.51 (1.23-1.87)	<0.001	1.27 (1.02-1.59)	0.036																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
PTD in both pregnancies	4244	0.8	40	0.9	7.7	2.43 (1.78-3.33)	<0.001	1.80 (1.29-2.50)	0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Missing values	25 604	4.8	190	0.7	3.6	0.96 (0.82-1.13)	0.61	0.98 (0.71-1.35)	0.91																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Combination	n	%	Type-II diabetes mellitus																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
			Numbers			Crude			Adjusted																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			n	%	Rate	HR	CI	P	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
No PTD in neither pregnancies	471 052	87.8	3196	0.7	5.4	1 (reference)		1 (reference)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PTD in first pregnancy	21 161	3.9	223	1.1	8.6	1.61 (1.40-1.85)	<0.001	1.58 (1.34-1.86)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
PTD in second pregnancy	14 358	2.7	208	1.4	11.4	2.10 (1.82-2.43)	<0.001	1.88 (1.59-2.23)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
PTD in both pregnancies	4244	0.8	78	1.8	15.1	2.73 (2.16-3.46)	<0.001	2.30 (1.71-3.10)	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Missing values	25 604	4.8	345	1.3	6.5	0.90 (0.79-1.01)	0.075	1.23 (0.86-1.75)	0.26																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Lykke, 2010b	Design Retrospecti ve cohort study N total = 782 287	Aim of the study to elucidate the impact of preterm delivery, delivery of an SGA offspring, hypertensive disorders of pregnancy, placental abruption and stillbirth in a first delivery on subsequent rates of death from cardiovascular and noncardiovascular and all causes. Inclusion criteria 1. Women delivering in Denmark from 1978 – 2007. 2. 15-50 years	Intervention: Delivery < 37 weeks of gestation N = 31 132	Controls: No pregnancy complicatio n N = 643 935	Primary outcomes: Death from all causes, which was also subdivided into death from cardiovascular causes and non-cardiovascular causes. Secondary outcomes: Follow up: Median 14.63 years (-.25-30.1)	Primary outcomes: Table 2 shows the mortality of women experiencing pregnancy complications. <table><tr><th rowspan="2">Pregnancy outcomes</th><th colspan="2">All women</th><th colspan="7">Death from cardiovascular causes</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>%</th><th>rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>41 659</td><td>5.3%</td><td>115</td><td>0.3%</td><td>2.0</td><td>1.98</td><td>[1.64, 2.40]</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Small-for-gestational-age</td><td>43 109</td><td>5.5%</td><td>190</td><td>0.4%</td><td>2.7</td><td>2.56</td><td>[2.19, 3.00]</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>7449</td><td>1.0%</td><td>32</td><td>0.4%</td><td>2.9</td><td>2.47</td><td>[1.74, 3.52]</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Mild pre-eclampsia</td><td>26 810</td><td>3.4%</td><td>92</td><td>0.3%</td><td>2.2</td><td>1.99</td><td>[1.61, 2.47]</td><td></td></tr><tr><td>Severe pre-eclampsia</td><td>7016</td><td>0.9%</td><td>24</td><td>0.3%</td><td>2.6</td><td>2.89</td><td>[1.93, 4.33]</td><td></td></tr><tr><td>Placental abruption</td><td>7684</td><td>1.0%</td><td>19</td><td>0.2%</td><td>1.5</td><td>1.23</td><td>[0.78, 1.93]</td><td>0.37</td></tr><tr><td>Stillbirth</td><td>4039</td><td>0.5%</td><td>14</td><td>0.3%</td><td>2.2</td><td>1.80</td><td>[1.06, 3.01]</td><td>0.029</td></tr></table> Table 3 shows the combinations of preterm delivery, SGA and pre-eclampsia (mild and severe preeclampsia combined) and subsequent mortality. <table><tr><th rowspan="2">Pregnancy outcomes</th><th colspan="2">All women</th><th colspan="7">Death from cardiovascular causes</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>%</th><th>rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>None</td><td>643 935</td><td>82.3%</td><td>824</td><td>0.1%</td><td>0.9</td><td>1.00</td><td>[reference]</td><td><0.001</td></tr><tr><td>PTD</td><td>31 132</td><td>4.0%</td><td>70</td><td>0.2%</td><td>1.7</td><td>1.90</td><td>[1.49, 2.43]</td><td></td></tr><tr><td>SGA</td><td>33 311</td><td>4.3%</td><td>136</td><td>0.4%</td><td>2.5</td><td>2.51</td><td>[2.10, 3.01]</td><td></td></tr><tr><td>PTD + SGA</td><td>5206</td><td>0.7%</td><td>27</td><td>0.5%</td><td>3.2</td><td>3.30</td><td>[2.25, 4.84]</td><td></td></tr><tr><td>Pre-eclampsia</td><td>25 184</td><td>3.2%</td><td>72</td><td>0.3%</td><td>1.9</td><td>2.08</td><td>[1.63, 2.64]</td><td></td></tr><tr><td>Pre-eclampsia + PTD</td><td>2662</td><td>0.3%</td><td>6</td><td>0.2%</td><td>1.8</td><td>2.41</td><td>[1.08, 5.37]</td><td></td></tr><tr><td>Pre-eclampsia + SGA</td><td>2374</td><td>0.3%</td><td>17</td><td>0.7%</td><td>4.5</td><td>4.67</td><td>[2.89, 7.55]</td><td></td></tr><tr><td>Pre-eclampsia + PTD + SGA</td><td>2218</td><td>0.3%</td><td>10</td><td>0.5%</td><td>3.3</td><td>3.85</td><td>[2.07, 7.19]</td><td></td></tr><tr><td>Missing values</td><td>36 265</td><td>4.6%</td><td>148</td><td>0.4%</td><td>1.8</td><td>1.25</td><td>[1.04, 1.50]</td><td></td></tr></table> Secondary outcomes: the mean age at delivery was 27 years and the mean age at event	Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes							n	%	n	%	rate	HR	CI	P	Preterm delivery	41 659	5.3%	115	0.3%	2.0	1.98	[1.64, 2.40]	<0.001	Small-for-gestational-age	43 109	5.5%	190	0.4%	2.7	2.56	[2.19, 3.00]	<0.001	Gestational hypertension	7449	1.0%	32	0.4%	2.9	2.47	[1.74, 3.52]	<0.001	Mild pre-eclampsia	26 810	3.4%	92	0.3%	2.2	1.99	[1.61, 2.47]		Severe pre-eclampsia	7016	0.9%	24	0.3%	2.6	2.89	[1.93, 4.33]		Placental abruption	7684	1.0%	19	0.2%	1.5	1.23	[0.78, 1.93]	0.37	Stillbirth	4039	0.5%	14	0.3%	2.2	1.80	[1.06, 3.01]	0.029	Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes							n	%	n	%	rate	HR	CI	P	None	643 935	82.3%	824	0.1%	0.9	1.00	[reference]	<0.001	PTD	31 132	4.0%	70	0.2%	1.7	1.90	[1.49, 2.43]		SGA	33 311	4.3%	136	0.4%	2.5	2.51	[2.10, 3.01]		PTD + SGA	5206	0.7%	27	0.5%	3.2	3.30	[2.25, 4.84]		Pre-eclampsia	25 184	3.2%	72	0.3%	1.9	2.08	[1.63, 2.64]		Pre-eclampsia + PTD	2662	0.3%	6	0.2%	1.8	2.41	[1.08, 5.37]		Pre-eclampsia + SGA	2374	0.3%	17	0.7%	4.5	4.67	[2.89, 7.55]		Pre-eclampsia + PTD + SGA	2218	0.3%	10	0.5%	3.3	3.85	[2.07, 7.19]		Missing values	36 265	4.6%	148	0.4%	1.8	1.25	[1.04, 1.50]		Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, no confounding for moking, obesity and socio-economic status and the questionable validity of the exposures and end points: the ICD codes of the hypertensive disorders of pregnancy have been assessed to be very specific, but only moderately sensitive, with PPVs ranging from 56% to 100%. Method of assessing the outcome appropriately: Yes, they extract information from the National Patient Registry (NPR) and used ICD codes for the primary outcome. The NPR collects information on all discharge diagnoses from hospitals and deliveries in Denmark.																																																																																																																																																																
Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	n	%	n	%	rate	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Preterm delivery	41 659	5.3%	115	0.3%	2.0	1.98	[1.64, 2.40]	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Small-for-gestational-age	43 109	5.5%	190	0.4%	2.7	2.56	[2.19, 3.00]	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Gestational hypertension	7449	1.0%	32	0.4%	2.9	2.47	[1.74, 3.52]	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Mild pre-eclampsia	26 810	3.4%	92	0.3%	2.2	1.99	[1.61, 2.47]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Severe pre-eclampsia	7016	0.9%	24	0.3%	2.6	2.89	[1.93, 4.33]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Placental abruption	7684	1.0%	19	0.2%	1.5	1.23	[0.78, 1.93]	0.37																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Stillbirth	4039	0.5%	14	0.3%	2.2	1.80	[1.06, 3.01]	0.029																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	n	%	n	%	rate	HR	CI	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
None	643 935	82.3%	824	0.1%	0.9	1.00	[reference]	<0.001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PTD	31 132	4.0%	70	0.2%	1.7	1.90	[1.49, 2.43]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
SGA	33 311	4.3%	136	0.4%	2.5	2.51	[2.10, 3.01]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
PTD + SGA	5206	0.7%	27	0.5%	3.2	3.30	[2.25, 4.84]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Pre-eclampsia	25 184	3.2%	72	0.3%	1.9	2.08	[1.63, 2.64]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Pre-eclampsia + PTD	2662	0.3%	6	0.2%	1.8	2.41	[1.08, 5.37]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Pre-eclampsia + SGA	2374	0.3%	17	0.7%	4.5	4.67	[2.89, 7.55]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Pre-eclampsia + PTD + SGA	2218	0.3%	10	0.5%	3.3	3.85	[2.07, 7.19]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Missing values	36 265	4.6%	148	0.4%	1.8	1.25	[1.04, 1.50]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

		3. First singleton delivery. Exclusion criteria 1. any preceding cardiovascular diagnosis (e.g.hypertension or deep venous thromboembolism. 2. DM 3. Died or emigrate within 3 months of delivery.				or censoring was 42 years. In their initial stratified analyses, the younger population showed the greater mortality, i.e. the increased mortality was more pronounced in the earlier years following the pregnancy complication as compared with later follow-up, albeit not significantly.	Missing values occurred more frequently in the earlier years; these were analysed as separate groups. When investigating combinations of preterm delivery,SGA and pre-eclampsia, they dichotomised hypertensive disorders of pregnancy into two groups: pre-eclampsia and no-pre-eclampsia (the latter being the reference group, which included gestational hypertension). We restrictively defined a cardiovascular cause of death as either stated thus in the Cause of Death Registry, or a first cardiovascular diagnosis, e.g. <i>de novo</i> hypertension or ischaemic heart disease, reported within 1 week prior to the time of death. Selective loss to follow up: They censored women who had emigrated at the time of departure: n=15 902 (2%) Identification confounders and correction in analysis: Adjustment for maternal age at delivery and year of delivery. Funding: None																																			
Nardi, 2006	Design Case-control study N total =	Aim of the study to assess the association between preterm delivery and IHD in a population sample of French women. Inclusion criteria The study included 109 cases (92 non-fatal MI and 17 deaths as a result of IHD). For each case we randomly selected up to five controls, who were matched to the case on year of birth, year and month of inclusion in	Intervention MI N = 109	Controls: No MI N = 395	Primary outcomes: Secondary outcomes: Follow up:	Preterm delivery was reported in 21.1% of cases and 10.9% of controls. Preterm delivery was associated with an increased maternal subsequent risk of IHD [HR 2.12; 95% confidence interval (CI) 1.19–3.78]. Adjustment for cardiovascular risk factors did not affect this result (HR 2.09; 95% CI 1.07–4.09) (Table 1). When analysis was restricted to never smokers the HR was 2.2 (95% CI 0.91–5.33). Table 1 Cases and controls according to preterm delivery and ischaemic heart disease risk factors, adjusted hazard ratios (95% confidence intervals) and P value <table><tr><th></th><th>Cases (%)</th><th>Controls (%)</th><th>Hazard ratio (95% CI)^a</th><th>P value^b</th></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>21.1</td><td>10.9</td><td>2.09 (1.07–4.09)</td><td>0.03</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>44.0</td><td>20.8</td><td>3.04 (1.74–5.32)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Hypercholesterolemia</td><td>45.9</td><td>28.7</td><td>1.96 (1.16–3.29)</td><td>0.01</td></tr><tr><td>Diabetes</td><td>7.3</td><td>2.5</td><td>4.9 (1.45–16.40)</td><td>0.01</td></tr><tr><td>Former smoker</td><td>15.6</td><td>20.5</td><td>1.01 (0.52–1.90)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Current smoker</td><td>25.6</td><td>8.6</td><td>3.95 (1.96–7.97)</td><td><0.001</td></tr></table> CI, Confidence interval. ^aAdjusted for all risk factors shown in the table. ^bP value for multivariate conditional logistic regression model.		Cases (%)	Controls (%)	Hazard ratio (95% CI) ^a	P value ^b	Preterm delivery	21.1	10.9	2.09 (1.07–4.09)	0.03	Hypertension	44.0	20.8	3.04 (1.74–5.32)	<0.001	Hypercholesterolemia	45.9	28.7	1.96 (1.16–3.29)	0.01	Diabetes	7.3	2.5	4.9 (1.45–16.40)	0.01	Former smoker	15.6	20.5	1.01 (0.52–1.90)	NS	Current smoker	25.6	8.6	3.95 (1.96–7.97)	<0.001	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Yes, recall bias Method of assessing the outcome appropriately: E3N is a French prospective study investigating cancer risk factors in 98 997 women born between 1925 and 1950. Since June 1990, after having given informed consent, participants have been asked at 24-month intervals to complete selfadministered questionnaires including lifestyle characteristics. They retrospectively identified in the whole E3N cohort women who self-reported having had a first MI
	Cases (%)	Controls (%)	Hazard ratio (95% CI) ^a	P value ^b																																						
Preterm delivery	21.1	10.9	2.09 (1.07–4.09)	0.03																																						
Hypertension	44.0	20.8	3.04 (1.74–5.32)	<0.001																																						
Hypercholesterolemia	45.9	28.7	1.96 (1.16–3.29)	0.01																																						
Diabetes	7.3	2.5	4.9 (1.45–16.40)	0.01																																						
Former smoker	15.6	20.5	1.01 (0.52–1.90)	NS																																						
Current smoker	25.6	8.6	3.95 (1.96–7.97)	<0.001																																						

		the E3N cohort, educational level (four classes) and area of residence at inclusion. Exclusion criteria					between January 1990 and December 2000. Information on the definite diagnosis, electrocardiogram and enzymatic dosages was obtained by interviewing each case's general practitioner and scrutinizing information from hospital discharge records. On the basis of all available information, an independent committee of two cardiologists validated each event. All women reporting a length of pregnancy of 8 months or less were considered to have had a preterm delivery. Only singleton first births of a live baby were considered in this study. Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, smoking Funding: French League against Cancer, the European Community, the 3M Company, the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, the Institut Gustave-Roussy and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
Pell, 2003	Design Cohort study N total = 119 668 Country UK	Aim of the study Whether mothers who deliver low birth weight infants or who suffer related pregnancy complications are also at increased risk. Inclusion criteria - all singleton births resulting in a live baby between 1981 and 1985 Exclusion criteria - Stillbirths - Livebirths prior to 24 weeks of gestation and infants with a birth	Intervention Preterm birth (GA 24-36) N = 6768	Controls: No preterm birth N = 112 900	Primary outcomes: cerebrovascular event Secondary outcomes: Follow up: 14-19 year	Primary outcomes: The median birth weight was 3,300 (interquartile range, 2,980–3,620) g.	Clearly defined groups: Yes, preterm delivery was defined as delivery between 24 and 36 weeks of gestation inclusive. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: The Scottish Morbidity Record (SMR) system collects routine discharge data on all patients admitted to all Scottish National Health Service acute (SMR1) and maternity (SMR2) hospitals. The General Registrar's Office for Scotland collects information on all deaths that occur in Scotland whether inside or outside a hospital. The Information and Statistics

		weight under 500 g				<table><tr><td colspan="7">TABLE 1. Case mix and pregnancy complications by birth weight quintile, Scotland, 1981–1985</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Upper four birth weight quintiles (n = 95,525)</td><td colspan="2">Lowest birth weight quintile (n = 24,143)</td><td rowspan="2">p value*</td><td colspan="2">Overall (n = 119,668)</td></tr><tr><td></td><td>Median</td><td>IQR†</td><td>Median</td><td>IQR</td><td>Median</td><td>IQR</td></tr><tr><td>Maternal age (years)</td><td>23</td><td>20–27</td><td>23</td><td>20–26</td><td><0.001</td><td>23</td><td>20–27</td></tr><tr><td>Maternal height (cm)</td><td>161</td><td>157–165</td><td>158</td><td>155–163</td><td><0.001</td><td>160</td><td>157–165</td></tr><tr><td></td><td>No.</td><td>%</td><td>No.</td><td>%</td><td></td><td>No.</td><td>%</td></tr><tr><td>Deprivation category</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>1 (most affluent)</td><td>5,225</td><td>5.5</td><td>1,031</td><td>4.3</td><td><0.001</td><td>6,256</td><td>5.2</td></tr><tr><td>2</td><td>12,482</td><td>13.1</td><td>2,650</td><td>11.0</td><td></td><td>15,132</td><td>12.6</td></tr><tr><td>3</td><td>18,314</td><td>19.2</td><td>4,163</td><td>17.2</td><td></td><td>22,477</td><td>18.8</td></tr><tr><td>4</td><td>22,591</td><td>23.6</td><td>5,764</td><td>23.9</td><td></td><td>28,355</td><td>23.7</td></tr><tr><td>5</td><td>15,180</td><td>15.9</td><td>4,092</td><td>16.9</td><td></td><td>19,272</td><td>16.1</td></tr><tr><td>6</td><td>12,293</td><td>12.9</td><td>3,510</td><td>14.5</td><td></td><td>15,803</td><td>13.2</td></tr><tr><td>7 (least affluent)</td><td>9,440</td><td>9.9</td><td>2,933</td><td>12.1</td><td></td><td>12,373</td><td>10.3</td></tr><tr><td>Baby's sex</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Male</td><td>48,921</td><td>51.2</td><td>12,398</td><td>51.4</td><td>0.70</td><td>61,319</td><td>51.2</td></tr><tr><td>Female</td><td>46,604</td><td>48.8</td><td>11,745</td><td>48.6</td><td></td><td>58,349</td><td>48.8</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>5,404</td><td>5.7</td><td>1,364</td><td>5.6</td><td>0.964</td><td>6,768</td><td>5.7</td></tr><tr><td>Preeclampsia</td><td>16,943</td><td>17.7</td><td>4,322</td><td>17.9</td><td>0.55</td><td>21,265</td><td>17.8</td></tr><tr><td>Previous spontaneous abortion</td><td>8,658</td><td>9.1</td><td>2,192</td><td>9.1</td><td>0.94</td><td>10,850</td><td>9.1</td></tr><tr><td>Previous therapeutic abortion</td><td>6,773</td><td>7.1</td><td>1,654</td><td>6.9</td><td>0.19</td><td>8,427</td><td>7.0</td></tr></table> * Mann-Whitney U test for maternal age and maternal height; χ^2 test for essential hypertension, infant's sex, preterm delivery, and preeclampsia; and χ^2 test for trend for deprivation category. † IQR, interquartile range. <table><tr><td colspan="7">TABLE 2. Univariate and multivariate Cox proportional hazards models of the association between pregnancy complications in 1981–1985 and subsequent maternal cerebrovascular events over 14–19 years of follow-up, Scotland</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">Univariate</td><td colspan="3">Multivariate*</td></tr><tr><td></td><td>Hazards ratio</td><td>95% CI†</td><td>p value</td><td>Hazards ratio</td><td>95% CI</td><td>p value</td></tr><tr><td>Lowest birth weight quintile</td><td>1.40</td><td>1.10, 1.79</td><td>0.006</td><td>1.29</td><td>1.01, 1.66</td><td>0.044</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>2.02</td><td>1.43, 2.86</td><td><0.001</td><td>1.91</td><td>1.35, 2.70</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Previous spontaneous abortion</td><td>1.36</td><td>1.00, 1.85</td><td>0.050</td><td>1.49</td><td>1.09, 2.03</td><td>0.013</td></tr><tr><td>Lowest birth weight quintile plus preterm delivery</td><td>2.96</td><td>1.57, 5.57</td><td>0.001</td><td>2.70</td><td>1.42, 5.11</td><td>0.002</td></tr><tr><td>Lowest birth weight quintile plus previous spontaneous abortion</td><td>2.51</td><td>1.51, 4.16</td><td><0.001</td><td>2.56</td><td>1.53, 4.27</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Preterm delivery plus previous spontaneous abortion</td><td>2.87</td><td>1.35, 6.09</td><td>0.006</td><td>3.06</td><td>1.44, 6.50</td><td>0.004</td></tr><tr><td>Lowest birth weight quintile plus preterm delivery plus previous spontaneous abortion</td><td>6.90</td><td>2.21, 21.58</td><td>0.001</td><td>7.03</td><td>2.24, 22.06</td><td>0.001</td></tr></table> * All are adjusted for maternal age, maternal height, deprivation category, and preeclampsia. They are also adjusted for lowest birth weight quintile, preterm delivery, and previous spontaneous abortion, where these covariates are not contained within the exposure variable of interest. The relevant category for all analyses was women who did experience any of the pregnancy complications contained within the exposure variable of interest. † CI, confidence interval. - 342 women experienced cerebrovascular events. - In the multivariate analyses of more specific endpoints, preterm delivery was significantly associated with maternal risk of intracranial hemorrhage (adjusted HR = 1.85, 95 percent CI: 1.16, 2.94; $p = 0.010$). - For the outcome of ischemic stroke, only preterm delivery reached statistical significance (adjusted HR = 3.20, 95 percent CI: 1.21, 8.36; $p = 0.019$).	TABLE 1. Case mix and pregnancy complications by birth weight quintile, Scotland, 1981–1985								Upper four birth weight quintiles (n = 95,525)		Lowest birth weight quintile (n = 24,143)		p value*	Overall (n = 119,668)			Median	IQR†	Median	IQR	Median	IQR	Maternal age (years)	23	20–27	23	20–26	<0.001	23	20–27	Maternal height (cm)	161	157–165	158	155–163	<0.001	160	157–165		No.	%	No.	%		No.	%	Deprivation category								1 (most affluent)	5,225	5.5	1,031	4.3	<0.001	6,256	5.2	2	12,482	13.1	2,650	11.0		15,132	12.6	3	18,314	19.2	4,163	17.2		22,477	18.8	4	22,591	23.6	5,764	23.9		28,355	23.7	5	15,180	15.9	4,092	16.9		19,272	16.1	6	12,293	12.9	3,510	14.5		15,803	13.2	7 (least affluent)	9,440	9.9	2,933	12.1		12,373	10.3	Baby's sex								Male	48,921	51.2	12,398	51.4	0.70	61,319	51.2	Female	46,604	48.8	11,745	48.6		58,349	48.8	Preterm delivery	5,404	5.7	1,364	5.6	0.964	6,768	5.7	Preeclampsia	16,943	17.7	4,322	17.9	0.55	21,265	17.8	Previous spontaneous abortion	8,658	9.1	2,192	9.1	0.94	10,850	9.1	Previous therapeutic abortion	6,773	7.1	1,654	6.9	0.19	8,427	7.0	TABLE 2. Univariate and multivariate Cox proportional hazards models of the association between pregnancy complications in 1981–1985 and subsequent maternal cerebrovascular events over 14–19 years of follow-up, Scotland								Univariate			Multivariate*				Hazards ratio	95% CI†	p value	Hazards ratio	95% CI	p value	Lowest birth weight quintile	1.40	1.10, 1.79	0.006	1.29	1.01, 1.66	0.044	Preterm delivery	2.02	1.43, 2.86	<0.001	1.91	1.35, 2.70	<0.001	Previous spontaneous abortion	1.36	1.00, 1.85	0.050	1.49	1.09, 2.03	0.013	Lowest birth weight quintile plus preterm delivery	2.96	1.57, 5.57	0.001	2.70	1.42, 5.11	0.002	Lowest birth weight quintile plus previous spontaneous abortion	2.51	1.51, 4.16	<0.001	2.56	1.53, 4.27	<0.001	Preterm delivery plus previous spontaneous abortion	2.87	1.35, 6.09	0.006	3.06	1.44, 6.50	0.004	Lowest birth weight quintile plus preterm delivery plus previous spontaneous abortion	6.90	2.21, 21.58	0.001	7.03	2.24, 22.06	0.001
TABLE 1. Case mix and pregnancy complications by birth weight quintile, Scotland, 1981–1985																																																																																																																																																																																																																																																		
	Upper four birth weight quintiles (n = 95,525)		Lowest birth weight quintile (n = 24,143)		p value*	Overall (n = 119,668)																																																																																																																																																																																																																																												
	Median	IQR†	Median	IQR		Median	IQR																																																																																																																																																																																																																																											
Maternal age (years)	23	20–27	23	20–26	<0.001	23	20–27																																																																																																																																																																																																																																											
Maternal height (cm)	161	157–165	158	155–163	<0.001	160	157–165																																																																																																																																																																																																																																											
	No.	%	No.	%		No.	%																																																																																																																																																																																																																																											
Deprivation category																																																																																																																																																																																																																																																		
1 (most affluent)	5,225	5.5	1,031	4.3	<0.001	6,256	5.2																																																																																																																																																																																																																																											
2	12,482	13.1	2,650	11.0		15,132	12.6																																																																																																																																																																																																																																											
3	18,314	19.2	4,163	17.2		22,477	18.8																																																																																																																																																																																																																																											
4	22,591	23.6	5,764	23.9		28,355	23.7																																																																																																																																																																																																																																											
5	15,180	15.9	4,092	16.9		19,272	16.1																																																																																																																																																																																																																																											
6	12,293	12.9	3,510	14.5		15,803	13.2																																																																																																																																																																																																																																											
7 (least affluent)	9,440	9.9	2,933	12.1		12,373	10.3																																																																																																																																																																																																																																											
Baby's sex																																																																																																																																																																																																																																																		
Male	48,921	51.2	12,398	51.4	0.70	61,319	51.2																																																																																																																																																																																																																																											
Female	46,604	48.8	11,745	48.6		58,349	48.8																																																																																																																																																																																																																																											
Preterm delivery	5,404	5.7	1,364	5.6	0.964	6,768	5.7																																																																																																																																																																																																																																											
Preeclampsia	16,943	17.7	4,322	17.9	0.55	21,265	17.8																																																																																																																																																																																																																																											
Previous spontaneous abortion	8,658	9.1	2,192	9.1	0.94	10,850	9.1																																																																																																																																																																																																																																											
Previous therapeutic abortion	6,773	7.1	1,654	6.9	0.19	8,427	7.0																																																																																																																																																																																																																																											
TABLE 2. Univariate and multivariate Cox proportional hazards models of the association between pregnancy complications in 1981–1985 and subsequent maternal cerebrovascular events over 14–19 years of follow-up, Scotland																																																																																																																																																																																																																																																		
	Univariate			Multivariate*																																																																																																																																																																																																																																														
	Hazards ratio	95% CI†	p value	Hazards ratio	95% CI	p value																																																																																																																																																																																																																																												
Lowest birth weight quintile	1.40	1.10, 1.79	0.006	1.29	1.01, 1.66	0.044																																																																																																																																																																																																																																												
Preterm delivery	2.02	1.43, 2.86	<0.001	1.91	1.35, 2.70	<0.001																																																																																																																																																																																																																																												
Previous spontaneous abortion	1.36	1.00, 1.85	0.050	1.49	1.09, 2.03	0.013																																																																																																																																																																																																																																												
Lowest birth weight quintile plus preterm delivery	2.96	1.57, 5.57	0.001	2.70	1.42, 5.11	0.002																																																																																																																																																																																																																																												
Lowest birth weight quintile plus previous spontaneous abortion	2.51	1.51, 4.16	<0.001	2.56	1.53, 4.27	<0.001																																																																																																																																																																																																																																												
Preterm delivery plus previous spontaneous abortion	2.87	1.35, 6.09	0.006	3.06	1.44, 6.50	0.004																																																																																																																																																																																																																																												
Lowest birth weight quintile plus preterm delivery plus previous spontaneous abortion	6.90	2.21, 21.58	0.001	7.03	2.24, 22.06	0.001																																																																																																																																																																																																																																												
Smith, 2001	Design N total = 129 920	Aim of the study To investigate whether pregnancy complications associated with low birthweight are related to risk of subsequent IHD in the mother.	Intervention Preterm delivery: GA 24-36 wks N = 7315	Controls term deliveries N = 129 920 – 7315 = 122 605 Als ik het	Primary outcomes: 1. death from any cause 2. death due to IHD 3. any IHD event Secondary	Primary outcomes: <table><tr><td rowspan="2">Category*</td><td colspan="2">Deaths from any cause</td><td colspan="2">Deaths due to IHD</td><td colspan="2">Admission or death due to IHD</td></tr><tr><td>Crude</td><td>Adjusted†</td><td>Crude</td><td>Adjusted†</td><td>Crude</td><td>Adjusted†</td></tr><tr><td>Lowest birthweight quintile</td><td>1.6 (1.3–1.7)</td><td>1.4 (1.2–1.6)</td><td>2.9 (2.5–2.5)</td><td>2.4 (2.3–4.6)</td><td>2.2 (1.8–2.6)</td><td>1.9 (1.5–2.4)</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>1.6 (1.3–1.9)</td><td>1.5 (1.2–1.8)</td><td>2.2 (1.9–2.7)</td><td>1.9 (1.7–4.9)</td><td>2.1 (1.5–3.0)</td><td>1.8 (1.3–2.5)</td></tr><tr><td>Preeclampsia</td><td>1.2 (1.0–1.3)</td><td>1.1 (1.0–1.3)</td><td>1.8 (1.6–2.5)</td><td>1.7 (1.6–3.3)</td><td>2.1 (1.6–2.6)</td><td>2.0 (1.5–2.5)</td></tr></table> *Reference categories were amalgamated top four birthweight quintiles, term deliveries, and pregnancies in which preeclampsia not diagnosed, respectively. †For maternal age, maternal height, socioeconomic deprivation category, essential hypertension, lowest birthweight quintile, preterm delivery, and preeclampsia. (p<0.001, p<0.001, p<0.05). Preterm delivery: Death due to IHD: 2.2 (0.9–5.7) $p<0.01$ = crude 1.9 (0.7–4.9) = adjusted Admission or death due to IHD: 2.1 (1.5–3.0)	Category*	Deaths from any cause		Deaths due to IHD		Admission or death due to IHD		Crude	Adjusted†	Crude	Adjusted†	Crude	Adjusted†	Lowest birthweight quintile	1.6 (1.3–1.7)	1.4 (1.2–1.6)	2.9 (2.5–2.5)	2.4 (2.3–4.6)	2.2 (1.8–2.6)	1.9 (1.5–2.4)	Preterm delivery	1.6 (1.3–1.9)	1.5 (1.2–1.8)	2.2 (1.9–2.7)	1.9 (1.7–4.9)	2.1 (1.5–3.0)	1.8 (1.3–2.5)	Preeclampsia	1.2 (1.0–1.3)	1.1 (1.0–1.3)	1.8 (1.6–2.5)	1.7 (1.6–3.3)	2.1 (1.6–2.6)	2.0 (1.5–2.5)																																																																																																																																																																																																										
Category*	Deaths from any cause		Deaths due to IHD		Admission or death due to IHD																																																																																																																																																																																																																																													
	Crude	Adjusted†	Crude	Adjusted†	Crude	Adjusted†																																																																																																																																																																																																																																												
Lowest birthweight quintile	1.6 (1.3–1.7)	1.4 (1.2–1.6)	2.9 (2.5–2.5)	2.4 (2.3–4.6)	2.2 (1.8–2.6)	1.9 (1.5–2.4)																																																																																																																																																																																																																																												
Preterm delivery	1.6 (1.3–1.9)	1.5 (1.2–1.8)	2.2 (1.9–2.7)	1.9 (1.7–4.9)	2.1 (1.5–3.0)	1.8 (1.3–2.5)																																																																																																																																																																																																																																												
Preeclampsia	1.2 (1.0–1.3)	1.1 (1.0–1.3)	1.8 (1.6–2.5)	1.7 (1.6–3.3)	2.1 (1.6–2.6)	2.0 (1.5–2.5)																																																																																																																																																																																																																																												
						Division of the Common Services Agency links all records from the Scottish Morbidity Record system relating to the same patient to each other and to the death database of the General Registrar's Office. Stroke was defined as death or hospital admission due to a principal diagnosis of cerebrovascular disease (International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9), codes 430–438 or International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10), codes I60–I69 and G45). We repeated the analyses using a number of more specific endpoints: ischemic stroke (ICD-9 code 434, ICD-10 code I63), intracranial hemorrhage (ICD-9 codes 430–432, ICD-10 codes I60–I62), and transient ischemic attack (ICD-9 code 435, ICD-10 code G44). Selective loss to follow up: Not described Identification confounders and correction in analysis: Adjusted for maternal age, maternal height, deprivation category, and preeclampsia. They are also adjusted for lowest birth weight quintile, preterm delivery, and previous spontaneous abortion, where these covariates are not contained within the exposure variable of interest. No correction for smoking. Funding: The authors are grateful to the Chief Scientist Office in the Scottish Executive Health Department for funding this study Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, retrospective study. No adjustment for smoking. Method of assessing the outcome appropriately: The Scottish Morbidity Record (SMR)																																																																																																																																																																																																																																												

		Inclusion criteria 1. SMR2 database: all singleton first births of a live baby between 1981 and 1985 Exclusion criteria 1. still births 2. birth < 24 wks 3. birthweight < 500 g 4. previous pregnancy other than induced abortion or miscarriage		goed heb: “Reference categories were amalgamated top four birthweight quintiles, term deliveries, and pregnancies in which pre-eclampsia not diagnosed, respectively” zie tabel 2.	outcomes: Follow up: 15-19 years	p<0.001 = crude adjusted 1.8 (1.3–2.5) p<0.01= Secondary outcomes:	system collects routine discharge data on all patients admitted to Scottish National Health Service acute (SMR1) and maternity (SMR2) hospitals. The Information and Statistics Division of the Common Services Agency links all SMR records for an individual patient to each other and to the General Registrar's Office death database. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment for socioeconomic deprivation, maternal height and age, and essential hypertension, lowest birthweight quintile, preterm delivery, and pre-eclampsia Funding: This project was funded by a grant from the Chief Scientist's Office of the Scottish Executive Health Department (CZG/4/2/22).									
Smith, 2000	Design Retrospective case-control study N total = 3706 Smith used the data of a cohort study that examined the effects of exposure to exogenous hormones during pregnancy on birth outcomes.	Aim of the study Assess the relation between birth dimensions of the offspring and maternal characteristics, and subsequent mortality. Inclusion criteria 1. women who gave birth to liveborn singletons between 1984 and 1963 in Helsinki Exclusion criteria	Intervention: Premature birth (GA < 37 wks) N = ?	Controls: Birth ≥ 37 wks N = ?	Primary outcomes: Maternal mortality Secondary outcomes: Follow up: Average 35 years	Primary outcomes: <table><thead><tr><th></th><th>All causes (n=416)</th><th>CVD (n=114)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Premature (<37 weeks)</td><td>0.96 (0.67–1.38)</td><td>2.06 (1.22–3.47)</td></tr><tr><td>p value</td><td>0.82</td><td>0.01</td></tr></tbody></table> Secondary outcomes:		All causes (n=416)	CVD (n=114)	Premature (<37 weeks)	0.96 (0.67–1.38)	2.06 (1.22–3.47)	p value	0.82	0.01	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, no correction for smoking and the cohort was selected from a population of women who used exogenous hormones during pregnancy Method of assessing the outcome appropriately: The information on exposure, confounding factors and immediate outcomes was collected from patient records in maternity centres in Helsinki and that on long-term outcomes was collected from national population and mortality data and from cancer registers through record linkage. A systematic sample of half (233 of 470) of the boxes containing the maternity cards (in the Helsinki municipality archives) was searched to identify all mothers who had
	All causes (n=416)	CVD (n=114)														
Premature (<37 weeks)	0.96 (0.67–1.38)	2.06 (1.22–3.47)														
p value	0.82	0.01														

							given birth between 1954 and 1963 and who were prescribed Oestrogen or Progestin drugs. For each exposed mother the next mother in the file who had given birth during the same year and who was not prescribed hormones was chosen for a control. Selective loss to follow up: Not reported Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustments for maternal height, marital status at the time of antenatal registration, use of a private doctor, and hormone use during pregnancy were made. Additional adjustment for blood pressure during pregnancy was made for CVD mortality. Funding: Not reported. Referentie artikel cohort: - Hemminki E, Gissler M, Toukoma H. Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer. Br J Cancer 1999; 80: 1092–97.										
Wikstrom, 2005	Design Cohort study N total = 403,550	Aim of the study The aim of this study was to investigate whether the risk of developing ischaemic heart disease (IHD) later in life increases with severity and recurrence of gestational hypertensive disease. Inclusion criteria Women giving birth to their first singleton infant were eligible for the para-1 cohort in the study. Exclusion criteria	Intervention preterm delivery was defined as occurring before 37 weeks of gestation. N = 17,860	Controls No complications N = 347,870	Primary outcomes: Fatal or non-fatal IHD. Secondary outcomes: Follow up: 262,937 PY	Table 4. IRR (95% CI) of hospitalisation for, or death from, IHD when the pregnancy was complicated by either hypertensive disease, preterm delivery, SGA or all three complications. <table><tr><th>Pregnancy complication</th><th>Adjusted IRR*</th></tr><tr><td>Hypertensive disease</td><td>1.7 (1.5–2.0)</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>1.3 (1.1–1.5)</td></tr><tr><td>SGA</td><td>1.8 (1.6–2.3)</td></tr><tr><td>All three complications</td><td>2.6 (1.8–4.7)</td></tr></table> * Adjusted for maternal age, socio-economic level and category of hospital in which the first child was born.	Pregnancy complication	Adjusted IRR*	Hypertensive disease	1.7 (1.5–2.0)	Preterm delivery	1.3 (1.1–1.5)	SGA	1.8 (1.6–2.3)	All three complications	2.6 (1.8–4.7)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: No Method of assessing the outcome appropriately: Information from the Swedish Medical Birth Register, for the period 1973–1982, was used to define the study population. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, Adjusted for maternal age, socio-economic level and category of hospital in which the first child was born.
Pregnancy complication	Adjusted IRR*																
Hypertensive disease	1.7 (1.5–2.0)																
Preterm delivery	1.3 (1.1–1.5)																
SGA	1.8 (1.6–2.3)																
All three complications	2.6 (1.8–4.7)																

		DM and essential hypertension, missing identification number				<table><tr><th colspan="5">Table 3. Hypertensive disease, preterm delivery and SGA in the para-1 cohort.</th></tr><tr><th>Pregnancy complication</th><th>No.</th><th>IHD</th><th>Person-years (PY)</th><th>IHD/ 10000 PY</th></tr><tr><td>Gestational hypertension (only)</td><td>16,604</td><td>183</td><td>244,786</td><td>7.5</td></tr><tr><td>Prematurity (only)</td><td>17,860</td><td>145</td><td>262,937</td><td>5.5</td></tr><tr><td>SGA (only)</td><td>12,432</td><td>150</td><td>182,348</td><td>8.2</td></tr><tr><td>Gestational hypertension*</td><td>20,298</td><td>270</td><td>298,925</td><td>9.0</td></tr><tr><td>Prematurity*</td><td>22,118</td><td>226</td><td>325,402</td><td>6.9</td></tr><tr><td>SGA*</td><td>17,031</td><td>233</td><td>249,905</td><td>9.3</td></tr><tr><td>All three complications</td><td>863</td><td>17</td><td>12,689</td><td>13.4</td></tr><tr><td>No complications</td><td>347,870</td><td>1959</td><td>5,140,629</td><td>3.8</td></tr><tr><td>Missing</td><td>2940</td><td>25</td><td>42,987</td><td>5.8</td></tr></table> * And one more complication.	Table 3. Hypertensive disease, preterm delivery and SGA in the para-1 cohort.					Pregnancy complication	No.	IHD	Person-years (PY)	IHD/ 10000 PY	Gestational hypertension (only)	16,604	183	244,786	7.5	Prematurity (only)	17,860	145	262,937	5.5	SGA (only)	12,432	150	182,348	8.2	Gestational hypertension*	20,298	270	298,925	9.0	Prematurity*	22,118	226	325,402	6.9	SGA*	17,031	233	249,905	9.3	All three complications	863	17	12,689	13.4	No complications	347,870	1959	5,140,629	3.8	Missing	2940	25	42,987	5.8	Funding: Not reported
Table 3. Hypertensive disease, preterm delivery and SGA in the para-1 cohort.																																																														
Pregnancy complication	No.	IHD	Person-years (PY)	IHD/ 10000 PY																																																										
Gestational hypertension (only)	16,604	183	244,786	7.5																																																										
Prematurity (only)	17,860	145	262,937	5.5																																																										
SGA (only)	12,432	150	182,348	8.2																																																										
Gestational hypertension*	20,298	270	298,925	9.0																																																										
Prematurity*	22,118	226	325,402	6.9																																																										
SGA*	17,031	233	249,905	9.3																																																										
All three complications	863	17	12,689	13.4																																																										
No complications	347,870	1959	5,140,629	3.8																																																										
Missing	2940	25	42,987	5.8																																																										

HK 4.6 Groeibeperkt kind

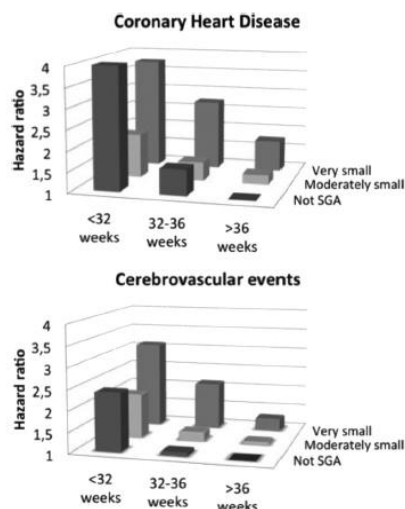
Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
-----------	------------	-----------------	------------------	--------------	-------------------------------------	---------	--------------------------

Ben-Ami, 2010	Design Case-control study N = 202 Country Israel	Aim of the study: To determine if adverse pregnancy outcomes are associated with atherothrombotic occlusive vascular disease (AOVD) in premenopausal women. Inclusion criteria - women aged less than 50 years with documented AOVD who were followed and treated (as inpatients or outpatients) at Rabin Medical Center between 1995 and 2004. - controls: Each patient in the study group was matched sequentially for age at the time of the thrombotic event (within less than 2 years) and body mass index (BMI) (within less than 2 kg/m2) with a healthy woman with no personal history of AOVD (1:1 ratio). Exclusion criteria - Women who had died prior to the present analysis were excluded, as were women who had never been pregnant, were lost at follow up, or refused to participate, and women in whom the vascular event was known to be related to another cause, such as coronary spasm, emboli, cranial hemorrhage, tumor, arteritis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, drug use, malignancy, or severe migraine. - diabetes type I	Determinant Women with AOVD N = 101	Controls Healthy woman with no history of AOVD N = 101	Primary outcomes: Past pregnancy complications in premenopausal women with AOVD. Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: Of the 101 women with AOVD who met the study criteria, 53 had a Myocardial ischemic event, of them 36 (68%) had 1 vessel disease and 17 (32%) had ≥2 vessel disease. Of the 33 women with a cerebrovascular event, 24 (73%) had transient ischemic attack and 9 (22%) had ischemic stroke. Of the 15 with a peripheral ischemic event, 9 (60%) had aortoiliac and 6 (40%) had nonaortoiliac event. Thirty-two women had recurrent events. The mean age of the women at the time of the atherothrombotic occlusive vascular event was 43.3±5.7 years. Table 2 Obstetric parameters in the patients and controls (univariate analysis). <table><tr><th>Variable</th><th>Patients (n = 101)</th><th>Controls (n = 101)</th></tr><tr><td>Gravidity*</td><td>4.99 ± 2.70</td><td>3.79 ± 1.76</td></tr><tr><td>Parity*</td><td>3.47 ± 1.82</td><td>2.91 ± 1.31</td></tr><tr><td>One or more spontaneous abortions</td><td>35 (35)</td><td>30 (30)</td></tr><tr><td>One or more induced abortions</td><td>31 (31)</td><td>17 (17)</td></tr><tr><td>Recurrent pregnancy loss (3 or more consecutive abortions)</td><td>6 (6)</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>Fetal loss</td><td>9 (9)</td><td>5 (5)</td></tr><tr><td>Placental abruption</td><td>4 (4)</td><td>2 (2)</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>25 (25)</td><td>12 (12)</td></tr><tr><td>Intrauterine growth restriction</td><td>31 (31)</td><td>17 (17)</td></tr><tr><td>Gestational diabetes mellitus</td><td>17 (17)</td><td>4 (4)</td></tr><tr><td>Preeclampsia</td><td>20 (20)</td><td>3 (3)</td></tr><tr><td>Pregnancy-induced hypertension</td><td>23 (23)</td><td>5 (5)</td></tr></table> *Values are mean ± SD. All other values are n(%).	Variable	Patients (n = 101)	Controls (n = 101)	Gravidity*	4.99 ± 2.70	3.79 ± 1.76	Parity*	3.47 ± 1.82	2.91 ± 1.31	One or more spontaneous abortions	35 (35)	30 (30)	One or more induced abortions	31 (31)	17 (17)	Recurrent pregnancy loss (3 or more consecutive abortions)	6 (6)	1 (1)	Fetal loss	9 (9)	5 (5)	Placental abruption	4 (4)	2 (2)	Preterm delivery	25 (25)	12 (12)	Intrauterine growth restriction	31 (31)	17 (17)	Gestational diabetes mellitus	17 (17)	4 (4)	Preeclampsia	20 (20)	3 (3)	Pregnancy-induced hypertension	23 (23)	5 (5)	Clearly defined groups: Yes, following definitions were used: habitual abortions, as ≥3 consecutive abortions; preterm delivery, as delivery between 23 and 36 weeks of gestation. IUGR was defined as birth weight below the 10th percentile of Israeli growth curves, excluding growth restriction due to fetal malformations or aneuploidy. Preeclampsia and pregnancy-induced hypertension (PIH) were defined according to the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [8]. Gestational diabetes mellitus (GDM) was defined according to the American College of Obstetricians and Gynecologists. Selection bias: Possible, case-control study Method of assessing the outcome appropriately: The files were reviewed for classical risk factors for AOVD (ICD-9) and complications of pregnancy (abortions, pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, gestational diabetes, intrauterine growth restriction (IUGR), fetal loss and preterm delivery). Findings were compared with healthy women matched for age and body mass index. Hypertension was defined as the use of antihypertensive drugs and/or systolic blood pressure ≥140 mmHg and/or diastolic ≥90 mmHg; dyslipidemia, as the use of statins or a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) level of N160 mg/dL; type 2 diabetes mellitus, as the use of blood-glucose-lowering medication and/or a fasting glucose plasma level of N126 mg/dL and/or symptoms of diabetes plus a random blood glucose concentration of ≥200 mg/dL. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: No Funding: Not reported
Variable	Patients (n = 101)	Controls (n = 101)																																												
Gravidity*	4.99 ± 2.70	3.79 ± 1.76																																												
Parity*	3.47 ± 1.82	2.91 ± 1.31																																												
One or more spontaneous abortions	35 (35)	30 (30)																																												
One or more induced abortions	31 (31)	17 (17)																																												
Recurrent pregnancy loss (3 or more consecutive abortions)	6 (6)	1 (1)																																												
Fetal loss	9 (9)	5 (5)																																												
Placental abruption	4 (4)	2 (2)																																												
Preterm delivery	25 (25)	12 (12)																																												
Intrauterine growth restriction	31 (31)	17 (17)																																												
Gestational diabetes mellitus	17 (17)	4 (4)																																												
Preeclampsia	20 (20)	3 (3)																																												
Pregnancy-induced hypertension	23 (23)	5 (5)																																												

275

Berends, 2008	Design Case-control study N total = 212	Aim of the study to provide biochemical and anthropometric evidence to substantiate the hypothesis that cardiovascular risk factors are constitutional in women with a history of pregnancies complicated by preeclampsia or IUGR. Inclusion criteria - preeclampsia - IUGR - singletons Exclusion criteria - pregnant - postmenopausal - DM - Lipid-lowering or antihypertensive medication use	Preeclampsia a N = 50 IUGR (≤p5) N = 56	Uncomplicated pregnancies N = 106	Primary outcomes: anthropometrics, lipids, glucose levels, blood pressure measurements, and IMT Secondary outcomes: Follow up: Time interval delivery – study, mean, y Preeclampsia 7 (±5.6) IUGR 9.3 (±4.6) Controls 13.1 (±5.7)	Primary outcomes: Table 1. General Characteristics of Index Generation and Parents of Index Generation <table><tr><th>Characteristic</th><th>Preeclampsia</th><th>IUGR</th><th>Control Subjects</th></tr><tr><td>Index generation, n</td><td>50</td><td>56</td><td>106</td></tr><tr><td>Index pregnancy</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Age, mean (±SD), y</td><td>29.2 (±3.8)*</td><td>29.7 (±3.6)*</td><td>26.2 (±4.3)</td></tr><tr><td> Birth weight, mean (±SD), g</td><td>2559 (±886)*</td><td>2223 (±547)*</td><td>3345 (±379)</td></tr><tr><td> Gestational age, mean (±SD), k</td><td>37 (±3.4)*</td><td>38.6 (±2.8)†</td><td>39.9 (±1.4)</td></tr><tr><td> Early preeclampsia, n (%)</td><td>16 (32)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Current study</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Age, mean (±SD), y</td><td>36.2 (±5.8)†</td><td>39 (±5.3)</td><td>39.2 (±5.6)</td></tr><tr><td> Time interval delivery study, mean (±SD), y</td><td>7 (±5.6)*</td><td>9.3 (±4.6)*</td><td>13.1 (±5.7)</td></tr><tr><td>Educational level, n (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Low</td><td>19 (38)*</td><td>39 (69.6)</td><td>77 (72.6)</td></tr><tr><td> Intermediate</td><td>24 (48)†</td><td>11 (19.6)</td><td>27 (25.5)</td></tr><tr><td> High</td><td>7 (14)†</td><td>6 (10.7)‡</td><td>2 (1.9)</td></tr><tr><td>Premenopausal status</td><td>48 (96)</td><td>52 (94.6)</td><td>101 (95.3)</td></tr><tr><td>No.</td><td>47§</td><td>56</td><td>106</td></tr><tr><td>Antihypertensive drugs, n (%)</td><td>9 (19.1)*</td><td>8 (14.3)†</td><td>1 (0.9)</td></tr><tr><td>Lipid-lowering drugs, n (%)</td><td>1 (2.1)</td><td>1 (1.8)</td><td>1 (0.9)</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus, n (%)</td><td>2 (4.3)</td><td>2 (3.6)</td><td>0</td></tr><tr><td>Current smoking, n (%)</td><td>11 (22)†</td><td>31 (55.4)</td><td>52 (49.1)</td></tr><tr><td>Alcohol consumption, n (%)</td><td>16 (32)</td><td>15 (26.8)</td><td>33 (31.1)</td></tr></table> Each comparison was performed between the case group (preeclampsia or IUGR) and the control group, using /test, χ^2, or Fisher's exact test. NA indicates not applicable. *$P<0.001$. †$P<0.01$. ‡$P<0.05$. §Pregnant women (n=3) were excluded. Table 2. Cardiovascular Risk Factors of Index Generation and Parents of Index Generation <table><tr><th>Risk factor</th><th>Preeclampsia</th><th>IUGR</th><th>Control Subjects</th></tr><tr><td>Index generation, n</td><td>45*</td><td>52*</td><td>101*</td></tr><tr><td>Body mass index, median (interquartile range), kg/m²</td><td>27.2 (23.9 to 33.1)†</td><td>23.6 (21.6 to 25.9)</td><td>24.4 (21.8 to 27.5)</td></tr><tr><td>Waist circumference, median (interquartile range), cm</td><td>90 (76.8 to 103.8)†</td><td>79.9 (71.5 to 85)</td><td>77.6 (71.5 to 83)</td></tr><tr><td>No.</td><td>42‡</td><td>50‡</td><td>101‡</td></tr><tr><td>Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L</td><td>4.8 (4.4 to 5.2)†</td><td>4.7 (4.2 to 4.8)†</td><td>4.2 (3.8 to 4.5)</td></tr><tr><td>No.</td><td>43§</td><td>51§</td><td>100§</td></tr><tr><td>Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>4.8 (4.4 to 5.8)</td><td>5.3 (4.7 to 6.0)</td><td>5.4 (4.6 to 6.2)</td></tr><tr><td>LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>3.0 (2.6 to 3.8)</td><td>3.6 (2.9 to 4.3)</td><td>3.6 (2.9 to 4.1)</td></tr><tr><td>HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L</td><td>1.3 (1.1 to 1.6)</td><td>1.3 (1.1 to 1.5)</td><td>1.3 (1.1 to 1.6)</td></tr><tr><td>Ratio cholesterol:HDL, median (interquartile range)</td><td>3.8 (3.1 to 4.6)</td><td>4.2 (3.3 to 4.8)</td><td>3.9 (3.3 to 4.7)</td></tr><tr><td>Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L</td><td>1.0 (0.7 to 1.3)</td><td>0.9 (0.7 to 1.3)</td><td>1.0 (0.7 to 1.3)</td></tr><tr><td>No.</td><td>36 </td><td>44 </td><td>100 </td></tr><tr><td>Systolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg</td><td>126 (120 to 144)¶</td><td>121 (113 to 135)</td><td>121 (115 to 130)</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg</td><td>81 (72 to 89)¶</td><td>76 (70 to 84)</td><td>75 (69 to 79)</td></tr></table> Each comparison was performed between the case group (preeclampsia or IUGR) and the control group, using ANOVA. LDL indicates low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein. *Pregnant women and postmenopausal women were excluded. †$P<0.001$. ‡Subjects with diabetes mellitus were excluded. §Subjects using lipid-lowering medication were excluded. Subjects using antihypertensive medication were excluded. ¶$P<0.05$. $P<0.01$. **Postmenopausal women were excluded. Diagnosis of hypertension was 5 times more common in formerly preeclamptic women compared with control subjects (46.7% versus 8.9%; $P<0.001$) and 3 times in women with IUGR-complicated pregnancies (26.9% versus 8.9%; $P<0.01$). Secondary outcomes:	Characteristic	Preeclampsia	IUGR	Control Subjects	Index generation, n	50	56	106	Index pregnancy				Age, mean (±SD), y	29.2 (±3.8)*	29.7 (±3.6)*	26.2 (±4.3)	Birth weight, mean (±SD), g	2559 (±886)*	2223 (±547)*	3345 (±379)	Gestational age, mean (±SD), k	37 (±3.4)*	38.6 (±2.8)†	39.9 (±1.4)	Early preeclampsia, n (%)	16 (32)	NA	NA	Current study				Age, mean (±SD), y	36.2 (±5.8)†	39 (±5.3)	39.2 (±5.6)	Time interval delivery study, mean (±SD), y	7 (±5.6)*	9.3 (±4.6)*	13.1 (±5.7)	Educational level, n (%)				Low	19 (38)*	39 (69.6)	77 (72.6)	Intermediate	24 (48)†	11 (19.6)	27 (25.5)	High	7 (14)†	6 (10.7)‡	2 (1.9)	Premenopausal status	48 (96)	52 (94.6)	101 (95.3)	No.	47§	56	106	Antihypertensive drugs, n (%)	9 (19.1)*	8 (14.3)†	1 (0.9)	Lipid-lowering drugs, n (%)	1 (2.1)	1 (1.8)	1 (0.9)	Diabetes mellitus, n (%)	2 (4.3)	2 (3.6)	0	Current smoking, n (%)	11 (22)†	31 (55.4)	52 (49.1)	Alcohol consumption, n (%)	16 (32)	15 (26.8)	33 (31.1)	Risk factor	Preeclampsia	IUGR	Control Subjects	Index generation, n	45*	52*	101*	Body mass index, median (interquartile range), kg/m ²	27.2 (23.9 to 33.1)†	23.6 (21.6 to 25.9)	24.4 (21.8 to 27.5)	Waist circumference, median (interquartile range), cm	90 (76.8 to 103.8)†	79.9 (71.5 to 85)	77.6 (71.5 to 83)	No.	42‡	50‡	101‡	Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L	4.8 (4.4 to 5.2)†	4.7 (4.2 to 4.8)†	4.2 (3.8 to 4.5)	No.	43§	51§	100§	Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	4.8 (4.4 to 5.8)	5.3 (4.7 to 6.0)	5.4 (4.6 to 6.2)	LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	3.0 (2.6 to 3.8)	3.6 (2.9 to 4.3)	3.6 (2.9 to 4.1)	HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	1.3 (1.1 to 1.6)	1.3 (1.1 to 1.5)	1.3 (1.1 to 1.6)	Ratio cholesterol:HDL, median (interquartile range)	3.8 (3.1 to 4.6)	4.2 (3.3 to 4.8)	3.9 (3.3 to 4.7)	Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L	1.0 (0.7 to 1.3)	0.9 (0.7 to 1.3)	1.0 (0.7 to 1.3)	No.	36	44	100	Systolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	126 (120 to 144)¶	121 (113 to 135)	121 (115 to 130)	Diastolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	81 (72 to 89)¶	76 (70 to 84)	75 (69 to 79)	Clearly defined groups: IUGR was defined as birth weight of newborns equal to or below the fifth percentile, according to the Dutch fetal growth charts of Kloosterman Selection bias: Possible, small numbers Method of assessing the outcome appropriately: Yes, women with a history of preeclampsia or a pregnancy complicated by IUGR were selected from the Genetic Research in Isolated Populations population. If preeclampsia and IUGR co-occurred (n=8), women were categorized in the preeclampsia Group. Diagnoses were confirmed by the research physician after reviewing the medical charts. Control subjects and their parents were recruited from participants of the Erasmus Rucphen Family. Hypertension was defined as diastolic blood pressure ≥90 mm Hg, and/or a systolic blood pressure ≥140 mm Hg, and/or use of antihypertensive medication Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: This study was sponsored by an Erasmus University Medical Center grant and the Center for Medical Systems Biology
Characteristic	Preeclampsia	IUGR	Control Subjects																																																																																																																																																				
Index generation, n	50	56	106																																																																																																																																																				
Index pregnancy																																																																																																																																																							
Age, mean (±SD), y	29.2 (±3.8)*	29.7 (±3.6)*	26.2 (±4.3)																																																																																																																																																				
Birth weight, mean (±SD), g	2559 (±886)*	2223 (±547)*	3345 (±379)																																																																																																																																																				
Gestational age, mean (±SD), k	37 (±3.4)*	38.6 (±2.8)†	39.9 (±1.4)																																																																																																																																																				
Early preeclampsia, n (%)	16 (32)	NA	NA																																																																																																																																																				
Current study																																																																																																																																																							
Age, mean (±SD), y	36.2 (±5.8)†	39 (±5.3)	39.2 (±5.6)																																																																																																																																																				
Time interval delivery study, mean (±SD), y	7 (±5.6)*	9.3 (±4.6)*	13.1 (±5.7)																																																																																																																																																				
Educational level, n (%)																																																																																																																																																							
Low	19 (38)*	39 (69.6)	77 (72.6)																																																																																																																																																				
Intermediate	24 (48)†	11 (19.6)	27 (25.5)																																																																																																																																																				
High	7 (14)†	6 (10.7)‡	2 (1.9)																																																																																																																																																				
Premenopausal status	48 (96)	52 (94.6)	101 (95.3)																																																																																																																																																				
No.	47§	56	106																																																																																																																																																				
Antihypertensive drugs, n (%)	9 (19.1)*	8 (14.3)†	1 (0.9)																																																																																																																																																				
Lipid-lowering drugs, n (%)	1 (2.1)	1 (1.8)	1 (0.9)																																																																																																																																																				
Diabetes mellitus, n (%)	2 (4.3)	2 (3.6)	0																																																																																																																																																				
Current smoking, n (%)	11 (22)†	31 (55.4)	52 (49.1)																																																																																																																																																				
Alcohol consumption, n (%)	16 (32)	15 (26.8)	33 (31.1)																																																																																																																																																				
Risk factor	Preeclampsia	IUGR	Control Subjects																																																																																																																																																				
Index generation, n	45*	52*	101*																																																																																																																																																				
Body mass index, median (interquartile range), kg/m ²	27.2 (23.9 to 33.1)†	23.6 (21.6 to 25.9)	24.4 (21.8 to 27.5)																																																																																																																																																				
Waist circumference, median (interquartile range), cm	90 (76.8 to 103.8)†	79.9 (71.5 to 85)	77.6 (71.5 to 83)																																																																																																																																																				
No.	42‡	50‡	101‡																																																																																																																																																				
Fasting glucose, median (interquartile range), mmol/L	4.8 (4.4 to 5.2)†	4.7 (4.2 to 4.8)†	4.2 (3.8 to 4.5)																																																																																																																																																				
No.	43§	51§	100§																																																																																																																																																				
Cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	4.8 (4.4 to 5.8)	5.3 (4.7 to 6.0)	5.4 (4.6 to 6.2)																																																																																																																																																				
LDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	3.0 (2.6 to 3.8)	3.6 (2.9 to 4.3)	3.6 (2.9 to 4.1)																																																																																																																																																				
HDL cholesterol, median (interquartile range), mmol/L	1.3 (1.1 to 1.6)	1.3 (1.1 to 1.5)	1.3 (1.1 to 1.6)																																																																																																																																																				
Ratio cholesterol:HDL, median (interquartile range)	3.8 (3.1 to 4.6)	4.2 (3.3 to 4.8)	3.9 (3.3 to 4.7)																																																																																																																																																				
Triglycerides, median (interquartile range), mmol/L	1.0 (0.7 to 1.3)	0.9 (0.7 to 1.3)	1.0 (0.7 to 1.3)																																																																																																																																																				
No.	36	44	100																																																																																																																																																				
Systolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	126 (120 to 144)¶	121 (113 to 135)	121 (115 to 130)																																																																																																																																																				
Diastolic blood pressure, median (interquartile range), mm Hg	81 (72 to 89)¶	76 (70 to 84)	75 (69 to 79)																																																																																																																																																				

						Figure 2. Prevalence of metabolic syndrome in index generation and mothers of index generation. All of the participants were included except for 3 pregnant women in the preeclampsia group.																																																																																																																																																													
Bonamy, 2011	Design Retrospective cohort study N total = 923 686	Aim of the study To investigate the hypothesis that maternal risks of CVD increase both with severity of prematurity and fetal growth restriction. Inclusion criteria 1. All women having a first singleton delivery from 1983-2005 Exclusion criteria 1. Immigrating women 2. CVD-event before first child 3. Missing information on GA or birth weight.	Intervention Birth weight very small (<2SD) N = 27 806	Controls Normal birth weight (± 1 SD) N = 530 449	Primary outcomes: First CVD event (coronary heart disease (CHD), cerebrovascular events, or heart failure) Secondary outcomes: Follow up: End of follow-up was December 31, 2005, or the date of first occurrence of the following: first CVD event (as defined below), emigration from Sweden, or death. Median follow-up time 11.8 years (0-23.0 years)	Primary outcomes: Table 2. Incidence Rates and Hazard Ratios* of CVD in Women by Gestational Age† or Birth Weight for Gestational Age† in Offspring <table><tr><th></th><th>No. of CVD Events</th><th>Rate/1000 PYAR (95% CI)</th><th>Age Adjusted, HR (95% CI)</th><th>Multivariable Adjusted, HR (95% CI)§</th><th>Smoking Adjusted, HR (95% CI)</th></tr><tr><td>Gestational age†</td><td></td><td></td><td>Referent</td><td>Referent</td><td>Referent</td></tr><tr><td>Term</td><td>3154</td><td>0.32 (0.31-0.33)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Moderately preterm</td><td>320</td><td>0.56 (0.50-0.62)</td><td>1.68 (1.50-1.88)</td><td>1.45 (1.28-1.64)</td><td>1.39 (1.22-1.57)</td></tr><tr><td>Very preterm</td><td>70</td><td>1.17 (0.93-1.48)</td><td>3.23 (2.55-4.09)</td><td>2.62 (2.04-3.36)</td><td>2.57 (1.97-3.34)</td></tr><tr><td>Extremely preterm</td><td>24</td><td>1.09 (0.73-1.63)</td><td>3.06 (2.05-4.57)</td><td>2.58 (1.70-3.93)</td><td>2.18 (1.33-3.53)</td></tr><tr><td>Birth weight for gestational age†</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Very small</td><td>246</td><td>0.74 (0.65-0.83)</td><td>2.13 (1.87-2.44)</td><td>1.83 (1.59-2.11)</td><td>1.60 (1.38-1.86)</td></tr><tr><td>Moderately small</td><td>950</td><td>0.39 (0.36-0.41)</td><td>1.23 (1.13-1.33)</td><td>1.16 (1.07-1.27)</td><td>1.09 (1.00-1.19)</td></tr><tr><td>Normal</td><td>1824</td><td>0.30 (0.29-0.32)</td><td>Referent</td><td>Referent</td><td>Referent</td></tr><tr><td>Moderately large</td><td>460</td><td>0.30 (0.28-0.32)</td><td>1.02 (0.92-1.12)</td><td>0.97 (0.89-1.06)</td><td>1.03 (0.95-1.12)</td></tr><tr><td>Very large</td><td>62</td><td>0.38 (0.30-0.48)</td><td>1.26 (0.98-1.62)</td><td>0.88 (0.66-1.16)</td><td>0.90 (0.66-1.22)</td></tr></table> Women in Sweden giving first singleton births from 1983 to 2005 (N = 923 686) were included. Follow-up started at delivery and ended at first event of CVD, death, emigration, or December 31, 2005. *Values are Cox proportional hazard ratios (95% CI) for different categories of birth weight for gestational age or gestational age. †Term is defined as ≥ 37 completed weeks; moderately preterm, 32-36 weeks; very preterm, 28 to 31 weeks; and extremely preterm, ≤ 27 weeks. ‡Birth weight for gestational age was based on the Swedish reference curve for intrauterine growth.¹⁸ A normal birth weight ratio was defined as 0.90 to 1.09 (approximately between 1 SD above the mean to 1 SD below the mean), very small as <0.75 (approximately 2 SD below the mean), moderately small as 0.75 to 0.89 (approximately between 1 and 2 SD below the mean), moderately large as 1.10 to 1.24 (approximately between 1 and 2 SD above the mean), and very large as ≥ 1.25 (approximately 2 SD above the mean). §Adjusted for maternal age, birth year, highest income and highest education level before first delivery, country of birth, pregestational hypertension, pregestational diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, and preeclampsia/preeclampsia. Adjusted for all of the variables above and maternal smoking at antenatal booking. CVD indicates cardiovascular disease; PYAR, person years at risk; HR, hazard ratio; and CI, confidence interval. Table 3. Incidence Rates and Hazard Ratios* of Cardiovascular Disease in Women Categorized by Presence of Small-for-Gestational-Age† and Preterm Birth‡ in Their First Delivery <table><tr><th></th><th>No. of CVD Events</th><th>Rate/1000 PYAR (95% CI)</th><th>Age Adjusted, HR (95% CI)</th><th>Multivariable Adjusted, HR (95% CI)§</th><th>Smoking Adjusted, HR (95% CI)</th></tr><tr><td>Not SGA and term</td><td>2131</td><td>0.29 (0.28-0.31)</td><td>Referent</td><td>Referent</td><td>Referent</td></tr><tr><td>Not SGA and moderately preterm</td><td>176</td><td>0.45 (0.39-0.52)</td><td>1.49 (1.27-1.73)</td><td>1.35 (1.15-1.58)</td><td>1.33 (1.13-1.57)</td></tr><tr><td>Not SGA and very preterm</td><td>28</td><td>1.11 (0.77-1.61)</td><td>3.36 (2.32-4.88)</td><td>2.93 (1.97-4.34)</td><td>2.64 (1.70-4.13)</td></tr><tr><td>Not SGA and extremely preterm</td><td>11</td><td>0.97 (0.54-1.75)</td><td>2.97 (1.64-5.37)</td><td>2.52 (1.31-4.86)</td><td>2.22 (1.09-4.54)</td></tr><tr><td>Moderately small and term</td><td>843</td><td>0.36 (0.34-0.39)</td><td>1.20 (1.10-1.30)</td><td>1.17 (1.08-1.27)</td><td>1.09 (1.00-1.19)</td></tr><tr><td>Moderately small and moderately preterm</td><td>87</td><td>0.70 (0.57-0.86)</td><td>2.18 (1.76-2.71)</td><td>1.96 (1.53-2.51)</td><td>1.35 (1.04-1.75)</td></tr><tr><td>Moderately small and very preterm</td><td>14</td><td>0.79 (0.47-1.34)</td><td>2.34 (1.38-3.97)</td><td>1.94 (1.07-3.19)</td><td>1.95 (1.03-3.73)</td></tr><tr><td>Moderately small and extremely preterm</td><td>6</td><td>1.02 (0.46-2.27)</td><td>2.96 (1.33-6.60)</td><td>2.78 (1.25-6.20)</td><td>2.16 (0.88-5.32)</td></tr><tr><td>Very small and term</td><td>158</td><td>0.61 (0.52-0.71)</td><td>1.83 (1.55-2.15)</td><td>1.63 (1.37-1.93)</td><td>1.38 (1.15-1.65)</td></tr><tr><td>Very small and moderately preterm</td><td>54</td><td>1.04 (0.80-1.36)</td><td>2.97 (2.27-3.89)</td><td>2.38 (1.79-3.16)</td><td>2.22 (1.66-2.97)</td></tr><tr><td>Very small and very preterm</td><td>27</td><td>1.63 (1.12-2.38)</td><td>4.72 (3.23-6.90)</td><td>3.59 (2.44-5.27)</td><td>3.40 (2.36-4.91)</td></tr><tr><td>Very small and extremely preterm</td><td>7</td><td>1.53 (0.73-3.22)</td><td>4.63 (2.21-9.73)</td><td>3.14 (1.49-6.62)</td><td>2.45 (1.01-5.91)</td></tr><tr><td>Stillbirths</td><td>26</td><td>0.68 (0.40-0.99)</td><td>2.47 (1.68-3.64)</td><td>2.27 (1.52-3.40)</td><td>1.95 (1.28-2.98)</td></tr></table> Women in Sweden giving first singleton births from 1983 to 2005 (N = 923 686) were included. Follow-up started at delivery and ended at first event of CVD, death, emigration or December 31, 2005. *Values are Cox proportional hazard ratios (95% CI) for different categories of birth weight for gestational age or gestational age. †Birth weight for gestational age was based on the Swedish reference curve for intrauterine growth.¹⁸ A normal birth weight ratio was defined as 0.90 to 1.09 (approximately between 1 SD above the mean to 1 SD below the mean), very small as <0.75 (approximately 2 SD below the mean), moderately small as 0.75 to 0.89 (approximately between 1 and 2 SD below the mean), moderately large as 1.10 to 1.24 (approximately between 1 and 2 SD above the mean), and very large as ≥ 1.25 (approximately 2 SD above the mean). §Adjusted for maternal age, birth year, highest income, and highest education level before first delivery, country of birth, pregestational hypertension, pregestational diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, and preeclampsia/preeclampsia. Adjusted for all of the variables above and maternal smoking at antenatal booking. CVD indicates cardiovascular disease; PYAR, person years at risk; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; and SGA, small for gestational age.		No. of CVD Events	Rate/1000 PYAR (95% CI)	Age Adjusted, HR (95% CI)	Multivariable Adjusted, HR (95% CI)§	Smoking Adjusted, HR (95% CI)	Gestational age†			Referent	Referent	Referent	Term	3154	0.32 (0.31-0.33)				Moderately preterm	320	0.56 (0.50-0.62)	1.68 (1.50-1.88)	1.45 (1.28-1.64)	1.39 (1.22-1.57)	Very preterm	70	1.17 (0.93-1.48)	3.23 (2.55-4.09)	2.62 (2.04-3.36)	2.57 (1.97-3.34)	Extremely preterm	24	1.09 (0.73-1.63)	3.06 (2.05-4.57)	2.58 (1.70-3.93)	2.18 (1.33-3.53)	Birth weight for gestational age†						Very small	246	0.74 (0.65-0.83)	2.13 (1.87-2.44)	1.83 (1.59-2.11)	1.60 (1.38-1.86)	Moderately small	950	0.39 (0.36-0.41)	1.23 (1.13-1.33)	1.16 (1.07-1.27)	1.09 (1.00-1.19)	Normal	1824	0.30 (0.29-0.32)	Referent	Referent	Referent	Moderately large	460	0.30 (0.28-0.32)	1.02 (0.92-1.12)	0.97 (0.89-1.06)	1.03 (0.95-1.12)	Very large	62	0.38 (0.30-0.48)	1.26 (0.98-1.62)	0.88 (0.66-1.16)	0.90 (0.66-1.22)		No. of CVD Events	Rate/1000 PYAR (95% CI)	Age Adjusted, HR (95% CI)	Multivariable Adjusted, HR (95% CI)§	Smoking Adjusted, HR (95% CI)	Not SGA and term	2131	0.29 (0.28-0.31)	Referent	Referent	Referent	Not SGA and moderately preterm	176	0.45 (0.39-0.52)	1.49 (1.27-1.73)	1.35 (1.15-1.58)	1.33 (1.13-1.57)	Not SGA and very preterm	28	1.11 (0.77-1.61)	3.36 (2.32-4.88)	2.93 (1.97-4.34)	2.64 (1.70-4.13)	Not SGA and extremely preterm	11	0.97 (0.54-1.75)	2.97 (1.64-5.37)	2.52 (1.31-4.86)	2.22 (1.09-4.54)	Moderately small and term	843	0.36 (0.34-0.39)	1.20 (1.10-1.30)	1.17 (1.08-1.27)	1.09 (1.00-1.19)	Moderately small and moderately preterm	87	0.70 (0.57-0.86)	2.18 (1.76-2.71)	1.96 (1.53-2.51)	1.35 (1.04-1.75)	Moderately small and very preterm	14	0.79 (0.47-1.34)	2.34 (1.38-3.97)	1.94 (1.07-3.19)	1.95 (1.03-3.73)	Moderately small and extremely preterm	6	1.02 (0.46-2.27)	2.96 (1.33-6.60)	2.78 (1.25-6.20)	2.16 (0.88-5.32)	Very small and term	158	0.61 (0.52-0.71)	1.83 (1.55-2.15)	1.63 (1.37-1.93)	1.38 (1.15-1.65)	Very small and moderately preterm	54	1.04 (0.80-1.36)	2.97 (2.27-3.89)	2.38 (1.79-3.16)	2.22 (1.66-2.97)	Very small and very preterm	27	1.63 (1.12-2.38)	4.72 (3.23-6.90)	3.59 (2.44-5.27)	3.40 (2.36-4.91)	Very small and extremely preterm	7	1.53 (0.73-3.22)	4.63 (2.21-9.73)	3.14 (1.49-6.62)	2.45 (1.01-5.91)	Stillbirths	26	0.68 (0.40-0.99)	2.47 (1.68-3.64)	2.27 (1.52-3.40)	1.95 (1.28-2.98)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, retrospective cohort study. But not expected Method of assessing the outcome appropriately: Yes, they accessed data from population-based registers maintained at the Swedish National Board of Health and Welfare and Statistics. Individual records were linked across registers using the unique personal identity number assigned to all Swedish residents. Birth weight for gestational age was based on the Swedish reference curve for intrauterine growth and was defined as the ratio of observed to expected birth weight with regard to gestational age and sex. A normal birth weight ratio was defined as 0.90 to 1.09 (approximately between 1 SD above the mean to 1 SD below the mean), very small as <0.75 (approximately 2 SD below the mean), moderately small as 0.75 to 0.89 (approximately between 1 and 2 SD below the mean) Sweden, or death. Incidence in CVD was defined as the first hospitalization (assessed from the Hospital Discharge Register) or death (assessed from the Cause of Death Register) caused by
	No. of CVD Events	Rate/1000 PYAR (95% CI)	Age Adjusted, HR (95% CI)	Multivariable Adjusted, HR (95% CI)§	Smoking Adjusted, HR (95% CI)																																																																																																																																																														
Gestational age†			Referent	Referent	Referent																																																																																																																																																														
Term	3154	0.32 (0.31-0.33)																																																																																																																																																																	
Moderately preterm	320	0.56 (0.50-0.62)	1.68 (1.50-1.88)	1.45 (1.28-1.64)	1.39 (1.22-1.57)																																																																																																																																																														
Very preterm	70	1.17 (0.93-1.48)	3.23 (2.55-4.09)	2.62 (2.04-3.36)	2.57 (1.97-3.34)																																																																																																																																																														
Extremely preterm	24	1.09 (0.73-1.63)	3.06 (2.05-4.57)	2.58 (1.70-3.93)	2.18 (1.33-3.53)																																																																																																																																																														
Birth weight for gestational age†																																																																																																																																																																			
Very small	246	0.74 (0.65-0.83)	2.13 (1.87-2.44)	1.83 (1.59-2.11)	1.60 (1.38-1.86)																																																																																																																																																														
Moderately small	950	0.39 (0.36-0.41)	1.23 (1.13-1.33)	1.16 (1.07-1.27)	1.09 (1.00-1.19)																																																																																																																																																														
Normal	1824	0.30 (0.29-0.32)	Referent	Referent	Referent																																																																																																																																																														
Moderately large	460	0.30 (0.28-0.32)	1.02 (0.92-1.12)	0.97 (0.89-1.06)	1.03 (0.95-1.12)																																																																																																																																																														
Very large	62	0.38 (0.30-0.48)	1.26 (0.98-1.62)	0.88 (0.66-1.16)	0.90 (0.66-1.22)																																																																																																																																																														
	No. of CVD Events	Rate/1000 PYAR (95% CI)	Age Adjusted, HR (95% CI)	Multivariable Adjusted, HR (95% CI)§	Smoking Adjusted, HR (95% CI)																																																																																																																																																														
Not SGA and term	2131	0.29 (0.28-0.31)	Referent	Referent	Referent																																																																																																																																																														
Not SGA and moderately preterm	176	0.45 (0.39-0.52)	1.49 (1.27-1.73)	1.35 (1.15-1.58)	1.33 (1.13-1.57)																																																																																																																																																														
Not SGA and very preterm	28	1.11 (0.77-1.61)	3.36 (2.32-4.88)	2.93 (1.97-4.34)	2.64 (1.70-4.13)																																																																																																																																																														
Not SGA and extremely preterm	11	0.97 (0.54-1.75)	2.97 (1.64-5.37)	2.52 (1.31-4.86)	2.22 (1.09-4.54)																																																																																																																																																														
Moderately small and term	843	0.36 (0.34-0.39)	1.20 (1.10-1.30)	1.17 (1.08-1.27)	1.09 (1.00-1.19)																																																																																																																																																														
Moderately small and moderately preterm	87	0.70 (0.57-0.86)	2.18 (1.76-2.71)	1.96 (1.53-2.51)	1.35 (1.04-1.75)																																																																																																																																																														
Moderately small and very preterm	14	0.79 (0.47-1.34)	2.34 (1.38-3.97)	1.94 (1.07-3.19)	1.95 (1.03-3.73)																																																																																																																																																														
Moderately small and extremely preterm	6	1.02 (0.46-2.27)	2.96 (1.33-6.60)	2.78 (1.25-6.20)	2.16 (0.88-5.32)																																																																																																																																																														
Very small and term	158	0.61 (0.52-0.71)	1.83 (1.55-2.15)	1.63 (1.37-1.93)	1.38 (1.15-1.65)																																																																																																																																																														
Very small and moderately preterm	54	1.04 (0.80-1.36)	2.97 (2.27-3.89)	2.38 (1.79-3.16)	2.22 (1.66-2.97)																																																																																																																																																														
Very small and very preterm	27	1.63 (1.12-2.38)	4.72 (3.23-6.90)	3.59 (2.44-5.27)	3.40 (2.36-4.91)																																																																																																																																																														
Very small and extremely preterm	7	1.53 (0.73-3.22)	4.63 (2.21-9.73)	3.14 (1.49-6.62)	2.45 (1.01-5.91)																																																																																																																																																														
Stillbirths	26	0.68 (0.40-0.99)	2.47 (1.68-3.64)	2.27 (1.52-3.40)	1.95 (1.28-2.98)																																																																																																																																																														

						 Coronary Heart Disease Cerebrovascular events Hazard ratio <32 weeks 32-36 weeks >36 weeks Very small Moderately small Not SGA Secondary outcomes:	coronary heart disease (CHD), cerebrovascular events, or heart failure. Coronary heart disease was defined as unstable angina (ICD-8 code 411, ICD-9 code 411B, ICD-10 code I20.0) or acute myocardial infarction (ICD-8 and ICD-9 code 410, ICD-10 codes I21-I22). Cerebrovascular events were defined as cerebral infarction (ICD-8 codes 432-434, ICD-9 codes 433-434, ICD-10 code I63), cerebral hemorrhage (ICD-8 code 431, ICD-9 codes 431-432, ICD-10 codes I61-I62), subarachnoid hemorrhage (ICD-8 and ICD-9 code 430, ICD-10 code I60), transient ischemic attack (ICD-8 and ICD-9 code 435, ICD-10 code G45), or other acute stroke (ICD-8 and ICD-9 code 436, ICD-10 code I64). Heart failure was defined by ICD-8 codes 427.00 and 427.10, ICD-9 code 428, ICD-10 code I50. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjustment maternal age, birth year, highest income, and education levels before first delivery, country of birth, pregestational diabetes mellitus, pregestational hypertension, gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, and preeclampsia/eclampsia and smoking. Funding: Yes, Foundation of National Board of Health and Welfare, the Swedish Society for Medical Research, the Swedish Research Council, and the Swedish Council for Working Life and Social Research.
Bukowski, 2012	Design Cross-sectional study	Aim of the study to investigate the association between delivery of a SGA infant and maternal risk for	SGA (≥ 37 wks and < 2500 g) N = 309	No SGA N = 6299	Primary outcomes: IHD (coronary heart disease, angina pectoris or	Primary outcomes: - Among 6,608 women in this study 453 had IHD. - In a fully adjusted model, accounting for all studied IHD risk factors, SGA and family history, the risk of IHD associated	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, SGA was self-reported.

	N total = 6608	IHD in relation to traditional IHD risk factors. Inclusion criteria - women from NHANES study, period 1999-2006 - live term birth Exclusion criteria			myocardial infarction) Secondary outcomes: IHD risk factors Follow up: ?	with delivery of a SGA infant did not change appreciably either (risk factors adjusted OR; 95% CI: 1.7; 1.1, 2.8; p= 0.022). Secondary outcomes: - There was no evidence of association of SGA with traditional IHD risk factors except for smoking. The age adjusted odds of hypertension (1.3; 0.9, 1.9; p =0.2), diabetes (0.8; 0.5–1.4; p = 0.4), elevated total and LDL cholesterol concentrations (1.1; 0.8, 1.7; p = 0.5 and 1.02; 0.6, 1.8; p = 0.9, respectively) were not significantly associated with giving birth to SGA infant. - SGA was associated with significantly higher age adjusted odds of smoking (1.4; 1.04, 1.9; p = 0.028). - The median time interval from last delivery to occurrence of IHD was 30 (interquartile range: 20, 36) years. The time interval from last delivery to occurrence of IHD was not significantly different between women with and without SGA infant (median; interquartile range: 29; 20–35 and 30; 20–39; respectively p = 0.3).	Method of assessing the outcome appropriately: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) is a nationally representative complex-sample survey of the U.S. population, designed to provide an estimate of the health status in the general population. Delivery of a SGA infant and diagnosis of first IHD event were self-reported. Risk factors for IHD were documented or measured at the time of NHANES examination. IHD included coronary heart disease, angina pectoris or myocardial infarction diagnosed by a physician or health professional and reported by participants. Mortality follow-up data from the date of survey participation through December 31, 2006 were obtained from the NHANES Linked Mortality Files linking NHANES data with death certificate data found in the National Death Index. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: No funding Limitations - cross-sectional design, which generally is not well suited for causative inferences because of lack of information on sequence of events and possibility of incidence-prevalence bias. - The retrospective assessment of birth weight could also potentially be subject to bias
Catov, 2007	Design Case-cohort N total = 446	Aim of the study We investigated whether older women who delivered LBW infants had higher blood pressure, lipid, glucose,	Intervention Women delivered a first-birth infant	Controls Women delivered a first-birth infant ≥2500 gr	Primary outcomes: The primary end points were cardiovascular risk factors assessed	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected, maybe recall bias

		insulin, interleukin 6 (IL-6), and C-reactive protein concentrations, and pulse wave velocity compared to women with normal-weight births. Inclusion criteria - Participants of the Health, Aging, and Body Composition Study (USA) - age of 70 to 79 years, self-report of no difficulty walking one quarter mile or climbing 10 steps without resting, no difficulty performing basic activities of daily living, no use of assistive devices to ambulate, no history of active treatment for cancer in the prior 3 years, and no plans to move out of the area in the next 3 years. Exclusion criteria - women who reported hypertension during pregnancy (n =11; 2.4%) or preeclampsia (n = 11; 2.4%)	<2500 gr N = 56	N = 390	at baseline (1997 to 1998): Blood pressure, lipid, glucose, insulin, interleukin 6 (IL-6), and C-reactive protein concentrations, and pulse wave velocity Secondary outcomes: Follow up: Not applicable	TABLE 1. Maternal characteristics according to birth weight of first birth <table><tr><th></th><th>Normal birth weight (≥2500 g) (n=390)</th><th>Low birth weight (<2500 g) (n=56)</th><th>p*</th></tr><tr><td>Age at baseline (years)</td><td>73.0 ± 0.1</td><td>73.3 ± 0.3</td><td>0.477</td></tr><tr><td>Black (%)</td><td>41.3%</td><td>62.5%</td><td>0.003</td></tr><tr><td>Education (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><High school</td><td>15.4</td><td>12.5</td><td>0.760</td></tr><tr><td>High school graduate</td><td>48.0</td><td>46.4</td><td></td></tr><tr><td>Postsecondary</td><td>36.7</td><td>41.1</td><td></td></tr><tr><td>Family income (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><\$10,000</td><td>12.1</td><td>18.9</td><td>0.070</td></tr><tr><td>\$10,000–\$25,000</td><td>42.1</td><td>52.8</td><td></td></tr><tr><td>\$25,000–\$50,000</td><td>34.2</td><td>17.0</td><td></td></tr><tr><td>\$50,000+</td><td>11.5</td><td>11.3</td><td></td></tr><tr><td>Smoking (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Never</td><td>57.7</td><td>46.4</td><td>0.218</td></tr><tr><td>Former</td><td>34.6</td><td>41.1</td><td></td></tr><tr><td>Current</td><td>7.7</td><td>12.5</td><td></td></tr><tr><td>Pack-years smoking</td><td>12.6 ± 1.1</td><td>19.6 ± 3.5</td><td>0.036</td></tr><tr><td>Smoked during pregnancy (%)</td><td>21.2</td><td>29.1</td><td>0.185</td></tr><tr><td>Age at first birth (years)</td><td>23.6 ± 0.2</td><td>22.5 ± 0.6</td><td>0.065</td></tr><tr><td>Younger than 20 years at first birth (%)</td><td>16.2</td><td>30.4</td><td>0.010</td></tr><tr><td>Premature delivery (<37 weeks) (%)</td><td>2.3</td><td>32.1</td><td><0.0001</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus (%)</td><td>9.3</td><td>9.1</td><td>0.969</td></tr><tr><td>Antihypertensives (%)</td><td>50.9</td><td>64.3</td><td>0.061</td></tr><tr><td>Hypertension (%)</td><td>60.3</td><td>69.6</td><td>0.177</td></tr><tr><td>Statins (%)</td><td>20.3</td><td>19.6</td><td>0.908</td></tr></table> Values expressed as percentage or mean ± SE. *Chi-square or t-test. TABLE 2. Comparison of selected maternal characteristics according to delivery of a low birth weight (<2500 g) versus normal-weight (≥2500 g) infant (adjusted for race, age, and BMI) <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">Adjusted for age and race</th><th colspan="3">Adjusted for BMI, age, race</th></tr><tr><th>Normal birth weight (g) ≥2500 (n = 390)</th><th>Low birth weight (g) <2500 (n = 56)</th><th>p</th><th>Normal birth weight (g) ≥2500 (n = 390)</th><th>Low birth weight (g) <2500 (n = 56)</th><th>p</th></tr><tr><td>Body composition</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>BMI, male baseline^a (kg/m²)</td><td>28.4</td><td>26.7</td><td>0.018</td><td>28.4</td><td>26.7</td><td>0.018</td></tr><tr><td>Abdominal circumference (mm)</td><td>95.8</td><td>94.9</td><td>0.640</td><td>95.3</td><td>97.9</td><td>0.048</td></tr><tr><td>Visceral fat (cm²)</td><td>111.9</td><td>110.7</td><td>0.875</td><td>110.4</td><td>121.9</td><td>0.070</td></tr><tr><td>Lipids</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total cholesterol (mg/dL)</td><td>218.5</td><td>220.9</td><td>0.661</td><td>220.3</td><td>218.5</td><td>0.688</td></tr><tr><td>High-density lipoprotein (mg/dL)</td><td>60.0</td><td>63.0</td><td>0.232</td><td>60.2</td><td>65.3</td><td>0.041</td></tr><tr><td>Low-density lipoprotein (mg/dL)</td><td>130</td><td>127.3</td><td>0.600</td><td>129.9</td><td>128.1</td><td>0.728</td></tr><tr><td>Triglycerides (mg/dL)</td><td>127.4</td><td>137.0</td><td>0.262</td><td>126.7</td><td>142</td><td>0.071</td></tr><tr><td>Vascular</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Systolic blood pressure (mm Hg)</td><td>137.4</td><td>142.5</td><td>0.088</td><td>137.3</td><td>143.1</td><td>0.046</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure (mm Hg)</td><td>72.2</td><td>73.1</td><td>0.468</td><td>72.2</td><td>73.5</td><td>0.359</td></tr><tr><td>Pulse pressure (mm Hg)</td><td>65.1</td><td>69.2</td><td>0.036</td><td>65.1</td><td>69.7</td><td>0.049</td></tr><tr><td>Pulse wave velocity (cm/s)</td><td>776.7</td><td>757.6</td><td>0.662</td><td>772.8</td><td>780.6</td><td>0.084</td></tr><tr><td>Metabolic</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Fasting glucose (mg/dL)</td><td>96.2</td><td>97.1</td><td>0.727</td><td>97.9</td><td>99.2</td><td>0.723</td></tr><tr><td>Fasting insulin^b (fU/mL)</td><td>7.13</td><td>7.60</td><td>0.446</td><td>7.07</td><td>8.10</td><td>0.064</td></tr><tr><td>Insulin resistance^c (HOMA)</td><td>1.61</td><td>1.76</td><td>0.342</td><td>1.60</td><td>1.88</td><td>0.045</td></tr><tr><td>Hemoglobin A_{1c} (%)</td><td>6.24</td><td>6.22</td><td>0.708</td><td>6.23</td><td>6.25</td><td>0.881</td></tr><tr><td>Inflammatory</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Interleukin 6 (pg/mL)</td><td>1.82</td><td>2.28</td><td>0.016</td><td>1.82</td><td>2.26</td><td>0.021</td></tr><tr><td>Tumor necrosis factor α (pg/mL)</td><td>3.26</td><td>3.07</td><td>0.312</td><td>3.27</td><td>3.02</td><td>0.194</td></tr><tr><td>C-reactive protein (mg/dL)</td><td>1.96</td><td>2.10</td><td>0.047</td><td>1.96</td><td>2.48</td><td>0.059</td></tr></table> BMI = body mass index; HOMA = homeostasis model assessment. ^aAdjusted for race and age. ^bValues without fasting. ^cValues without fasting. Secondary outcomes:		Normal birth weight (≥2500 g) (n=390)	Low birth weight (<2500 g) (n=56)	p*	Age at baseline (years)	73.0 ± 0.1	73.3 ± 0.3	0.477	Black (%)	41.3%	62.5%	0.003	Education (%)				<High school	15.4	12.5	0.760	High school graduate	48.0	46.4		Postsecondary	36.7	41.1		Family income (%)				<\$10,000	12.1	18.9	0.070	\$10,000–\$25,000	42.1	52.8		\$25,000–\$50,000	34.2	17.0		\$50,000+	11.5	11.3		Smoking (%)				Never	57.7	46.4	0.218	Former	34.6	41.1		Current	7.7	12.5		Pack-years smoking	12.6 ± 1.1	19.6 ± 3.5	0.036	Smoked during pregnancy (%)	21.2	29.1	0.185	Age at first birth (years)	23.6 ± 0.2	22.5 ± 0.6	0.065	Younger than 20 years at first birth (%)	16.2	30.4	0.010	Premature delivery (<37 weeks) (%)	2.3	32.1	<0.0001	Diabetes mellitus (%)	9.3	9.1	0.969	Antihypertensives (%)	50.9	64.3	0.061	Hypertension (%)	60.3	69.6	0.177	Statins (%)	20.3	19.6	0.908		Adjusted for age and race			Adjusted for BMI, age, race			Normal birth weight (g) ≥2500 (n = 390)	Low birth weight (g) <2500 (n = 56)	p	Normal birth weight (g) ≥2500 (n = 390)	Low birth weight (g) <2500 (n = 56)	p	Body composition							BMI, male baseline ^a (kg/m ²)	28.4	26.7	0.018	28.4	26.7	0.018	Abdominal circumference (mm)	95.8	94.9	0.640	95.3	97.9	0.048	Visceral fat (cm ²)	111.9	110.7	0.875	110.4	121.9	0.070	Lipids							Total cholesterol (mg/dL)	218.5	220.9	0.661	220.3	218.5	0.688	High-density lipoprotein (mg/dL)	60.0	63.0	0.232	60.2	65.3	0.041	Low-density lipoprotein (mg/dL)	130	127.3	0.600	129.9	128.1	0.728	Triglycerides (mg/dL)	127.4	137.0	0.262	126.7	142	0.071	Vascular							Systolic blood pressure (mm Hg)	137.4	142.5	0.088	137.3	143.1	0.046	Diastolic blood pressure (mm Hg)	72.2	73.1	0.468	72.2	73.5	0.359	Pulse pressure (mm Hg)	65.1	69.2	0.036	65.1	69.7	0.049	Pulse wave velocity (cm/s)	776.7	757.6	0.662	772.8	780.6	0.084	Metabolic							Fasting glucose (mg/dL)	96.2	97.1	0.727	97.9	99.2	0.723	Fasting insulin ^b (fU/mL)	7.13	7.60	0.446	7.07	8.10	0.064	Insulin resistance ^c (HOMA)	1.61	1.76	0.342	1.60	1.88	0.045	Hemoglobin A _{1c} (%)	6.24	6.22	0.708	6.23	6.25	0.881	Inflammatory							Interleukin 6 (pg/mL)	1.82	2.28	0.016	1.82	2.26	0.021	Tumor necrosis factor α (pg/mL)	3.26	3.07	0.312	3.27	3.02	0.194	C-reactive protein (mg/dL)	1.96	2.10	0.047	1.96	2.48	0.059	Method of assessing the outcome appropriately: Yes, women reported birth weight and complications for each pregnancy. Analysis was limited to first births not complicated by hypertension or preeclampsia. Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: BMI, age and race Funding: This study was supported by contracts N01-AG-6-2101, N01-AG-6- 2103, and N01-AG-6-2106.
	Normal birth weight (≥2500 g) (n=390)	Low birth weight (<2500 g) (n=56)	p*																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Age at baseline (years)	73.0 ± 0.1	73.3 ± 0.3	0.477																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Black (%)	41.3%	62.5%	0.003																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Education (%)																																																																																																																																																																																																																																																																																									
<High school	15.4	12.5	0.760																																																																																																																																																																																																																																																																																						
High school graduate	48.0	46.4																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Postsecondary	36.7	41.1																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Family income (%)																																																																																																																																																																																																																																																																																									
<\$10,000	12.1	18.9	0.070																																																																																																																																																																																																																																																																																						
\$10,000–\$25,000	42.1	52.8																																																																																																																																																																																																																																																																																							
\$25,000–\$50,000	34.2	17.0																																																																																																																																																																																																																																																																																							
\$50,000+	11.5	11.3																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Smoking (%)																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Never	57.7	46.4	0.218																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Former	34.6	41.1																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Current	7.7	12.5																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Pack-years smoking	12.6 ± 1.1	19.6 ± 3.5	0.036																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Smoked during pregnancy (%)	21.2	29.1	0.185																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Age at first birth (years)	23.6 ± 0.2	22.5 ± 0.6	0.065																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Younger than 20 years at first birth (%)	16.2	30.4	0.010																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Premature delivery (<37 weeks) (%)	2.3	32.1	<0.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Diabetes mellitus (%)	9.3	9.1	0.969																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Antihypertensives (%)	50.9	64.3	0.061																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Hypertension (%)	60.3	69.6	0.177																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Statins (%)	20.3	19.6	0.908																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	Adjusted for age and race			Adjusted for BMI, age, race																																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Normal birth weight (g) ≥2500 (n = 390)	Low birth weight (g) <2500 (n = 56)	p	Normal birth weight (g) ≥2500 (n = 390)	Low birth weight (g) <2500 (n = 56)	p																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Body composition																																																																																																																																																																																																																																																																																									
BMI, male baseline ^a (kg/m ²)	28.4	26.7	0.018	28.4	26.7	0.018																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Abdominal circumference (mm)	95.8	94.9	0.640	95.3	97.9	0.048																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Visceral fat (cm ²)	111.9	110.7	0.875	110.4	121.9	0.070																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Lipids																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Total cholesterol (mg/dL)	218.5	220.9	0.661	220.3	218.5	0.688																																																																																																																																																																																																																																																																																			
High-density lipoprotein (mg/dL)	60.0	63.0	0.232	60.2	65.3	0.041																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Low-density lipoprotein (mg/dL)	130	127.3	0.600	129.9	128.1	0.728																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Triglycerides (mg/dL)	127.4	137.0	0.262	126.7	142	0.071																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Vascular																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Systolic blood pressure (mm Hg)	137.4	142.5	0.088	137.3	143.1	0.046																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Diastolic blood pressure (mm Hg)	72.2	73.1	0.468	72.2	73.5	0.359																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Pulse pressure (mm Hg)	65.1	69.2	0.036	65.1	69.7	0.049																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Pulse wave velocity (cm/s)	776.7	757.6	0.662	772.8	780.6	0.084																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Metabolic																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Fasting glucose (mg/dL)	96.2	97.1	0.727	97.9	99.2	0.723																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Fasting insulin ^b (fU/mL)	7.13	7.60	0.446	7.07	8.10	0.064																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Insulin resistance ^c (HOMA)	1.61	1.76	0.342	1.60	1.88	0.045																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Hemoglobin A _{1c} (%)	6.24	6.22	0.708	6.23	6.25	0.881																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Inflammatory																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Interleukin 6 (pg/mL)	1.82	2.28	0.016	1.82	2.26	0.021																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Tumor necrosis factor α (pg/mL)	3.26	3.07	0.312	3.27	3.02	0.194																																																																																																																																																																																																																																																																																			
C-reactive protein (mg/dL)	1.96	2.10	0.047	1.96	2.48	0.059																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Catov 2011	Design Case-cohort N total =	Aim of the study To estimate whether women who deliver small babies due to preterm birth or growth restriction	Intervention n Women with prior SGA (<p5)	Controls Women with term birth and birthweight >p10	Primary outcomes: - metabool syndroom	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected																																																																																																																																																																																																																																																																																		

	679	have excess risk for cardiovascular disease and diabetes later in life. Inclusion criteria - women who gave birth between 1997 and 2002 at Magee-Womens Hospital in Pittsburgh, Pennsylvania Exclusion criteria - Women with preeclampsia or prepregnancy diabetes or hypertension	N = 106 Women with preterm birth (GA <37 wk) N = 181	N = 306	Secondary outcomes: Follow up: Not applicable	Table 2. Characteristics and Clinical Variables According to Pregnancy Outcome <table><tr><th></th><th>Term SGA (n=192)</th><th>P*</th><th>Preterm (n=181)</th><th>P*</th><th>Term AGA (n=306)</th></tr><tr><td>Index pregnancy (1997-2002)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Age (y)</td><td>29.1±6.6</td><td>.55</td><td>30.5±6.8</td><td><.01</td><td>28.5±6.9</td></tr><tr><td>Prepregnancy weight (kg)</td><td>61.4±15.1</td><td><.01</td><td>65.3±13.2</td><td>.76</td><td>66.3±18.6</td></tr><tr><td>African American</td><td>46 (24)</td><td>.03</td><td>46 (26)</td><td>.06</td><td>103 (34)</td></tr><tr><td>Gestational age (wk)</td><td>39.3±1.2</td><td>.99</td><td>34.0±2.5</td><td><.01</td><td>39.3±1.1</td></tr><tr><td>Birth weight (g)</td><td>2,601.6±270.9</td><td><.01</td><td>2,373.2±605.4</td><td><.01</td><td>3,275.2±400.9</td></tr><tr><td>Multiple</td><td>155 (81)</td><td>.03</td><td>152 (84)</td><td>.34</td><td>269 (88)</td></tr><tr><td>First born-index pregnancy</td><td>76 (40)</td><td>.89</td><td>70 (39)</td><td>.74</td><td>123 (40)</td></tr><tr><td>Additional prenatal visits</td><td>30 (16)</td><td>.45</td><td>54 (30)</td><td><.01</td><td>38 (12)</td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>2 (1)</td><td>.43</td><td>2 (1)</td><td>.47</td><td>6 (2)</td></tr><tr><td>Smoking during pregnancy</td><td>59 (36)</td><td><.01</td><td>30 (19)</td><td>.61</td><td>59 (21)</td></tr><tr><td>Study visit (2005-2009)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Time since index pregnancy (y)</td><td>8.2±1.8</td><td>.61</td><td>8.5±1.7</td><td>.18</td><td>8.0±1.7</td></tr><tr><td>Age (y)</td><td>37.3±7.2</td><td>.45</td><td>39.0±7.0</td><td><.01</td><td>36.5±7.4</td></tr><tr><td>Tobacco use-current</td><td>72 (38)</td><td>.01</td><td>60 (33)</td><td>.08</td><td>76 (25)</td></tr><tr><td>Pack-years smoked*</td><td>5.4±7.5</td><td>.44</td><td>4.6±6.5</td><td>.93</td><td>4.2±5.9</td></tr><tr><td>Body mass index (kg/m²)</td><td>26.0±6.3</td><td><.01</td><td>27.3±6.6</td><td>.57</td><td>27.8±7.0</td></tr></table> Table 1. Prevalence of the Metabolic Syndrome According to Preterm Birth Status <table><tr><th></th><th colspan="2">Preterm (Less Than 37 wk)</th><th colspan="2">Preterm 34 to Less Than 37 wk</th><th colspan="2">Preterms (Less Than 34 wk)</th></tr><tr><th></th><th>Control (n=181)</th><th>Adjusted OR (95% CI)*</th><th>Preterm (n=126)</th><th>Adjusted OR (95% CI)*</th><th>Preterm (n=55)</th><th>Adjusted OR (95% CI)*</th></tr><tr><td>Joint Statement criteria</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Metabolic syndrome</td><td>42 (23)</td><td>53 (17)</td><td>1.76 (1.06-2.80)</td><td>30 (24)</td><td>1.82 (1.05-2.80)</td><td>12 (22)</td><td>1.56 (0.75-2.90)</td></tr><tr><td>Fasting blood glucose 100 mg/dL or higher†</td><td>44 (24)</td><td>58 (19)</td><td>1.50 (0.98-2.30)</td><td>30 (24)</td><td>1.46 (0.89-2.38)</td><td>14 (25)</td><td>1.62 (0.84-3.16)</td></tr><tr><td>Triglycerides 150 mg/dL or higher†</td><td>39 (22)</td><td>42 (14)</td><td>1.89 (1.15-2.89)</td><td>25 (20)</td><td>1.69 (0.98-2.80)</td><td>14 (25)</td><td>2.28 (1.11-4.15)</td></tr><tr><td>HDL cholesterol less than 50 mg/dL†</td><td>65 (36)</td><td>113 (37)</td><td>1.05 (0.69-1.52)</td><td>46 (37)</td><td>1.06 (0.68-1.62)</td><td>19 (35)</td><td>0.91 (0.50-1.75)</td></tr><tr><td>BP 130/85 mmHg or higher†</td><td>19 (11)</td><td>23 (7)</td><td>1.55 (0.82-2.83)</td><td>14 (11)</td><td>1.69 (0.90-3.28)</td><td>5 (9)</td><td>1.30 (0.50-3.45)</td></tr><tr><td>Waist circumference more than 88 cm</td><td>98 (54)</td><td>175 (57)</td><td>0.99 (0.60-1.62)</td><td>71 (56)</td><td>1.18 (0.67-1.97)</td><td>27 (49)</td><td>0.63 (0.29-1.37)</td></tr><tr><td>Modified WHO criteria</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Metabolic syndrome</td><td>19 (11)</td><td>32 (10)</td><td>1.15 (0.65-2.05)</td><td>13 (11)</td><td>1.12 (0.59-2.15)</td><td>6 (11)</td><td>1.25 (0.47-2.99)</td></tr><tr><td>Fasting insulin more than 75th percentile* or ...</td><td>54 (30)</td><td>101 (33)</td><td>0.92 (0.60-1.43)</td><td>39 (31)</td><td>0.98 (0.62-1.59)</td><td>15 (27)</td><td>0.79 (0.40-1.60)</td></tr><tr><td>Fasting blood glucose 110 mg/dL or higher†</td><td>8 (5)</td><td>10 (3)</td><td>1.60 (0.65-4.10)</td><td>5 (4)</td><td>1.45 (0.50-4.10)</td><td>3 (5)</td><td>1.80 (0.68-6.75)</td></tr><tr><td>Triglycerides >150 mg/dL† or ...</td><td>39 (22)</td><td>42 (14)</td><td>1.89 (1.15-2.89)</td><td>25 (20)</td><td>1.69 (0.98-2.80)</td><td>14 (25)</td><td>2.28 (1.11-4.15)</td></tr><tr><td>HDL cholesterol less than 35 mg/dL†</td><td>19 (11)</td><td>15 (5)</td><td>2.55 (1.22-5.18)</td><td>12 (10)</td><td>2.20 (1.00-4.81)</td><td>7 (13)</td><td>3.27 (1.23-7.65)</td></tr><tr><td>BP 140/90 mmHg or higher†</td><td>13 (7)</td><td>15 (5)</td><td>1.55 (0.74-3.20)</td><td>10 (8)</td><td>1.79 (0.79-3.98)</td><td>3 (6)</td><td>1.18 (0.35-4.02)</td></tr><tr><td>Waist circumference 80 cm or more</td><td>137 (76)</td><td>233 (76)</td><td>1.12 (0.67-1.86)</td><td>91 (72)</td><td>0.89 (0.50-1.58)</td><td>46 (84)</td><td>2.08 (0.87-4.91)</td></tr></table> OR, odds ratio; CI, confidence interval; HDL, high-density lipoprotein; BP, blood pressure; WHO, World Health Organization. * Models are adjusted for socioeconomic status cluster (age at baseline, age at index birth, race, education, income), body size cluster (body mass index and weight at baseline), and smoking cluster (smoking during pregnancy [yes or no], amount smoked during pregnancy, current or not current smoking, ever smoking [yes or no], number of cigarettes smoked, number of years smoked [among ever smokers]). † Either the condition for each metabolic criteria is met, or the individual is on medication for the specific condition (eg, blood pressure). * The 75th percentile cutoff for fasting insulin in our study population was 12 international units/mL. Table 3. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Women With Small-for-Gestational-Age Births Compared With Women With Non-Small-for-Gestational-Age Term Births <table><tr><th></th><th colspan="3">SGA Less Than 10th Percentile (n=192)</th><th colspan="3">SGA 5th to Less Than 10th Percentile (n=86)</th><th colspan="3">SGA Less Than 5th Percentile (n=106)</th></tr><tr><th></th><th>SGA Less Than 10th (n=192)</th><th>Control Group (n=304)</th><th>Adjusted OR (95% CI)*</th><th>SGA 5th to Less Than 10th (n=86)</th><th>Adjusted OR (95% CI)*</th><th>SGA Less Than 5th (n=106)</th><th>Adjusted OR (95% CI)*</th></tr><tr><td>Joint Statement criteria</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Metabolic syndrome</td><td>29 (15)</td><td>53 (17)</td><td>1.15 (0.68-1.89)</td><td>10 (12)</td><td>0.78 (0.36-1.67)</td><td>19 (18)</td><td>1.63 (0.82-3.02)</td></tr><tr><td>Fasting blood glucose 100 mg/dL or higher†</td><td>40 (21)</td><td>58 (19)</td><td>1.30 (0.80-1.92)</td><td>15 (17)</td><td>1.08 (0.59-1.96)</td><td>25 (24)</td><td>1.55 (0.80-2.79)</td></tr><tr><td>Triglycerides 150 mg/dL or higher†</td><td>32 (17)</td><td>42 (14)</td><td>1.37 (0.79-2.20)</td><td>11 (13)</td><td>1.05 (0.50-2.08)</td><td>21 (20)</td><td>1.60 (0.87-2.81)</td></tr><tr><td>HDL cholesterol less than 50 mg/dL†</td><td>65 (34)</td><td>113 (37)</td><td>1.01 (0.66-1.50)</td><td>32 (37)</td><td>1.08 (0.62-1.88)</td><td>33 (31)</td><td>0.96 (0.55-1.67)</td></tr><tr><td>BP 130/85 mmHg or higher†</td><td>17 (9)</td><td>23 (7)</td><td>1.50 (0.78-2.79)</td><td>5 (6)</td><td>1.02 (0.35-2.58)</td><td>12 (11)</td><td>1.98 (0.90-4.37)</td></tr><tr><td>Waist circumference more than 88 cm</td><td>83 (43)</td><td>175 (57)</td><td>0.76 (0.45-1.29)</td><td>37 (43)</td><td>0.65 (0.32-1.29)</td><td>46 (43)</td><td>0.88 (0.46-1.69)</td></tr><tr><td>Modified WHO Criteria</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Metabolic syndrome</td><td>21 (11)</td><td>32 (10)</td><td>1.51 (0.82-2.60)</td><td>9 (11)</td><td>1.38 (0.61-3.12)</td><td>12 (11)</td><td>1.65 (0.80-3.25)</td></tr><tr><td>Fasting insulin more than 75th percentile OR</td><td>47 (24)</td><td>101 (33)</td><td>0.99 (0.62-1.59)</td><td>24 (28)</td><td>1.10 (0.60-1.98)</td><td>23 (22)</td><td>0.91 (0.50-1.64)</td></tr><tr><td>Fasting blood glucose 110 mg/dL or higher†</td><td>10 (5)</td><td>10 (3)</td><td>2.30 (0.92-3.89)</td><td>3 (3)</td><td>1.50 (0.42-5.29)</td><td>7 (7)</td><td>3.30 (1.12-7.85)</td></tr><tr><td>Triglycerides more than 150 mg/dL†</td><td>32 (17)</td><td>42 (14)</td><td>1.37 (0.79-2.20)</td><td>11 (13)</td><td>1.05 (0.50-2.08)</td><td>21 (20)</td><td>1.60 (0.87-2.81)</td></tr><tr><td>OR</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>HDL cholesterol less than 35 mg/dL†</td><td>7 (4)</td><td>15 (5)</td><td>0.98 (0.40-2.54)</td><td>6 (7)</td><td>1.83 (0.72-4.59)</td><td>1 (1)</td><td>0.31 (0.10-2.09)</td></tr><tr><td>BP 140/90 mmHg or higher†</td><td>10 (5)</td><td>15 (5)</td><td>1.39 (0.60-2.98)</td><td>5 (6)</td><td>1.50 (0.56-4.21)</td><td>5 (5)</td><td>1.29 (0.50-3.55)</td></tr><tr><td>Waist circumference 80 cm or more</td><td>130 (68)</td><td>233 (76)</td><td>1.01 (0.62-1.66)</td><td>59 (69)</td><td>0.99 (0.56-1.88)</td><td>71 (67)</td><td>1.03 (0.56-1.92)</td></tr></table> SGA, small for gestational age; OR, odds ratio; CI, confidence interval; HDL, high-density lipoprotein; BP, blood pressure; WHO, World Health Organization. Data are n (%). * Models are adjusted for SES cluster (age at baseline, age at index birth, race, education, income), body size cluster (body mass index and weight at baseline), and smoking cluster (smoking during pregnancy [yes or no], amount smoked during pregnancy, current or not current smoking, ever smoking [yes or no], number of cigarettes smoked, number of years smoked [among ever smokers]).		Term SGA (n=192)	P*	Preterm (n=181)	P*	Term AGA (n=306)	Index pregnancy (1997-2002)						Age (y)	29.1±6.6	.55	30.5±6.8	<.01	28.5±6.9	Prepregnancy weight (kg)	61.4±15.1	<.01	65.3±13.2	.76	66.3±18.6	African American	46 (24)	.03	46 (26)	.06	103 (34)	Gestational age (wk)	39.3±1.2	.99	34.0±2.5	<.01	39.3±1.1	Birth weight (g)	2,601.6±270.9	<.01	2,373.2±605.4	<.01	3,275.2±400.9	Multiple	155 (81)	.03	152 (84)	.34	269 (88)	First born-index pregnancy	76 (40)	.89	70 (39)	.74	123 (40)	Additional prenatal visits	30 (16)	.45	54 (30)	<.01	38 (12)	Gestational hypertension	2 (1)	.43	2 (1)	.47	6 (2)	Smoking during pregnancy	59 (36)	<.01	30 (19)	.61	59 (21)	Study visit (2005-2009)						Time since index pregnancy (y)	8.2±1.8	.61	8.5±1.7	.18	8.0±1.7	Age (y)	37.3±7.2	.45	39.0±7.0	<.01	36.5±7.4	Tobacco use-current	72 (38)	.01	60 (33)	.08	76 (25)	Pack-years smoked*	5.4±7.5	.44	4.6±6.5	.93	4.2±5.9	Body mass index (kg/m²)	26.0±6.3	<.01	27.3±6.6	.57	27.8±7.0		Preterm (Less Than 37 wk)		Preterm 34 to Less Than 37 wk		Preterms (Less Than 34 wk)			Control (n=181)	Adjusted OR (95% CI)*	Preterm (n=126)	Adjusted OR (95% CI)*	Preterm (n=55)	Adjusted OR (95% CI)*	Joint Statement criteria							Metabolic syndrome	42 (23)	53 (17)	1.76 (1.06-2.80)	30 (24)	1.82 (1.05-2.80)	12 (22)	1.56 (0.75-2.90)	Fasting blood glucose 100 mg/dL or higher†	44 (24)	58 (19)	1.50 (0.98-2.30)	30 (24)	1.46 (0.89-2.38)	14 (25)	1.62 (0.84-3.16)	Triglycerides 150 mg/dL or higher†	39 (22)	42 (14)	1.89 (1.15-2.89)	25 (20)	1.69 (0.98-2.80)	14 (25)	2.28 (1.11-4.15)	HDL cholesterol less than 50 mg/dL†	65 (36)	113 (37)	1.05 (0.69-1.52)	46 (37)	1.06 (0.68-1.62)	19 (35)	0.91 (0.50-1.75)	BP 130/85 mmHg or higher†	19 (11)	23 (7)	1.55 (0.82-2.83)	14 (11)	1.69 (0.90-3.28)	5 (9)	1.30 (0.50-3.45)	Waist circumference more than 88 cm	98 (54)	175 (57)	0.99 (0.60-1.62)	71 (56)	1.18 (0.67-1.97)	27 (49)	0.63 (0.29-1.37)	Modified WHO criteria							Metabolic syndrome	19 (11)	32 (10)	1.15 (0.65-2.05)	13 (11)	1.12 (0.59-2.15)	6 (11)	1.25 (0.47-2.99)	Fasting insulin more than 75th percentile* or ...	54 (30)	101 (33)	0.92 (0.60-1.43)	39 (31)	0.98 (0.62-1.59)	15 (27)	0.79 (0.40-1.60)	Fasting blood glucose 110 mg/dL or higher†	8 (5)	10 (3)	1.60 (0.65-4.10)	5 (4)	1.45 (0.50-4.10)	3 (5)	1.80 (0.68-6.75)	Triglycerides >150 mg/dL† or ...	39 (22)	42 (14)	1.89 (1.15-2.89)	25 (20)	1.69 (0.98-2.80)	14 (25)	2.28 (1.11-4.15)	HDL cholesterol less than 35 mg/dL†	19 (11)	15 (5)	2.55 (1.22-5.18)	12 (10)	2.20 (1.00-4.81)	7 (13)	3.27 (1.23-7.65)	BP 140/90 mmHg or higher†	13 (7)	15 (5)	1.55 (0.74-3.20)	10 (8)	1.79 (0.79-3.98)	3 (6)	1.18 (0.35-4.02)	Waist circumference 80 cm or more	137 (76)	233 (76)	1.12 (0.67-1.86)	91 (72)	0.89 (0.50-1.58)	46 (84)	2.08 (0.87-4.91)		SGA Less Than 10th Percentile (n=192)			SGA 5th to Less Than 10th Percentile (n=86)			SGA Less Than 5th Percentile (n=106)				SGA Less Than 10th (n=192)	Control Group (n=304)	Adjusted OR (95% CI)*	SGA 5th to Less Than 10th (n=86)	Adjusted OR (95% CI)*	SGA Less Than 5th (n=106)	Adjusted OR (95% CI)*	Joint Statement criteria								Metabolic syndrome	29 (15)	53 (17)	1.15 (0.68-1.89)	10 (12)	0.78 (0.36-1.67)	19 (18)	1.63 (0.82-3.02)	Fasting blood glucose 100 mg/dL or higher†	40 (21)	58 (19)	1.30 (0.80-1.92)	15 (17)	1.08 (0.59-1.96)	25 (24)	1.55 (0.80-2.79)	Triglycerides 150 mg/dL or higher†	32 (17)	42 (14)	1.37 (0.79-2.20)	11 (13)	1.05 (0.50-2.08)	21 (20)	1.60 (0.87-2.81)	HDL cholesterol less than 50 mg/dL†	65 (34)	113 (37)	1.01 (0.66-1.50)	32 (37)	1.08 (0.62-1.88)	33 (31)	0.96 (0.55-1.67)	BP 130/85 mmHg or higher†	17 (9)	23 (7)	1.50 (0.78-2.79)	5 (6)	1.02 (0.35-2.58)	12 (11)	1.98 (0.90-4.37)	Waist circumference more than 88 cm	83 (43)	175 (57)	0.76 (0.45-1.29)	37 (43)	0.65 (0.32-1.29)	46 (43)	0.88 (0.46-1.69)	Modified WHO Criteria								Metabolic syndrome	21 (11)	32 (10)	1.51 (0.82-2.60)	9 (11)	1.38 (0.61-3.12)	12 (11)	1.65 (0.80-3.25)	Fasting insulin more than 75th percentile OR	47 (24)	101 (33)	0.99 (0.62-1.59)	24 (28)	1.10 (0.60-1.98)	23 (22)	0.91 (0.50-1.64)	Fasting blood glucose 110 mg/dL or higher†	10 (5)	10 (3)	2.30 (0.92-3.89)	3 (3)	1.50 (0.42-5.29)	7 (7)	3.30 (1.12-7.85)	Triglycerides more than 150 mg/dL†	32 (17)	42 (14)	1.37 (0.79-2.20)	11 (13)	1.05 (0.50-2.08)	21 (20)	1.60 (0.87-2.81)	OR								HDL cholesterol less than 35 mg/dL†	7 (4)	15 (5)	0.98 (0.40-2.54)	6 (7)	1.83 (0.72-4.59)	1 (1)	0.31 (0.10-2.09)	BP 140/90 mmHg or higher†	10 (5)	15 (5)	1.39 (0.60-2.98)	5 (6)	1.50 (0.56-4.21)	5 (5)	1.29 (0.50-3.55)	Waist circumference 80 cm or more	130 (68)	233 (76)	1.01 (0.62-1.66)	59 (69)	0.99 (0.56-1.88)	71 (67)	1.03 (0.56-1.92)	Method of assessing the outcome appropriately: The Women and Infant Study of Healthy Hearts is a cohort study of cardiovascular risk factors assessed among women 4 to 12 years after delivery of singleton infants who were preterm, small for gestational age, or term non-SGA. Eight years after pregnancy women underwent a structured interview and fasting blood sampling. Women with infants that were both preterm and SGA (n=9) were analyzed with the preterm group. Selective loss to follow up: Of the 4,908 eligible women identified via a hospital electronic birth registry, 1,569 (32%) were able to be located via mail or phone and were screened. Of those screened, 702 women (45%) provided informed consent and were enrolled. Identification confounders and correction in analysis: socioeconomic status cluster (age at baseline, age at index birth, race, education, income), body size cluster (body mass index and weight at baseline), and smoking cluster (smoking during pregnancy _yes or no_, amount smoked during pregnancy, current or not current smoking, ever smoking _yes or no_, number of cigarettes smoked, number of years smoked _among ever smokers_). Funding: Supported by National Institutes of Health grants R01HL076532 and K12 HD043441.
	Term SGA (n=192)	P*	Preterm (n=181)	P*	Term AGA (n=306)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Index pregnancy (1997-2002)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Age (y)	29.1±6.6	.55	30.5±6.8	<.01	28.5±6.9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Prepregnancy weight (kg)	61.4±15.1	<.01	65.3±13.2	.76	66.3±18.6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
African American	46 (24)	.03	46 (26)	.06	103 (34)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Gestational age (wk)	39.3±1.2	.99	34.0±2.5	<.01	39.3±1.1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Birth weight (g)	2,601.6±270.9	<.01	2,373.2±605.4	<.01	3,275.2±400.9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Multiple	155 (81)	.03	152 (84)	.34	269 (88)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
First born-index pregnancy	76 (40)	.89	70 (39)	.74	123 (40)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Additional prenatal visits	30 (16)	.45	54 (30)	<.01	38 (12)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Gestational hypertension	2 (1)	.43	2 (1)	.47	6 (2)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Smoking during pregnancy	59 (36)	<.01	30 (19)	.61	59 (21)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Study visit (2005-2009)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Time since index pregnancy (y)	8.2±1.8	.61	8.5±1.7	.18	8.0±1.7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Age (y)	37.3±7.2	.45	39.0±7.0	<.01	36.5±7.4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tobacco use-current	72 (38)	.01	60 (33)	.08	76 (25)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Pack-years smoked*	5.4±7.5	.44	4.6±6.5	.93	4.2±5.9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Body mass index (kg/m²)	26.0±6.3	<.01	27.3±6.6	.57	27.8±7.0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
	Preterm (Less Than 37 wk)		Preterm 34 to Less Than 37 wk		Preterms (Less Than 34 wk)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
	Control (n=181)	Adjusted OR (95% CI)*	Preterm (n=126)	Adjusted OR (95% CI)*	Preterm (n=55)	Adjusted OR (95% CI)*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Joint Statement criteria																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Metabolic syndrome	42 (23)	53 (17)	1.76 (1.06-2.80)	30 (24)	1.82 (1.05-2.80)	12 (22)	1.56 (0.75-2.90)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fasting blood glucose 100 mg/dL or higher†	44 (24)	58 (19)	1.50 (0.98-2.30)	30 (24)	1.46 (0.89-2.38)	14 (25)	1.62 (0.84-3.16)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Triglycerides 150 mg/dL or higher†	39 (22)	42 (14)	1.89 (1.15-2.89)	25 (20)	1.69 (0.98-2.80)	14 (25)	2.28 (1.11-4.15)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
HDL cholesterol less than 50 mg/dL†	65 (36)	113 (37)	1.05 (0.69-1.52)	46 (37)	1.06 (0.68-1.62)	19 (35)	0.91 (0.50-1.75)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
BP 130/85 mmHg or higher†	19 (11)	23 (7)	1.55 (0.82-2.83)	14 (11)	1.69 (0.90-3.28)	5 (9)	1.30 (0.50-3.45)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Waist circumference more than 88 cm	98 (54)	175 (57)	0.99 (0.60-1.62)	71 (56)	1.18 (0.67-1.97)	27 (49)	0.63 (0.29-1.37)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Modified WHO criteria																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Metabolic syndrome	19 (11)	32 (10)	1.15 (0.65-2.05)	13 (11)	1.12 (0.59-2.15)	6 (11)	1.25 (0.47-2.99)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fasting insulin more than 75th percentile* or ...	54 (30)	101 (33)	0.92 (0.60-1.43)	39 (31)	0.98 (0.62-1.59)	15 (27)	0.79 (0.40-1.60)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fasting blood glucose 110 mg/dL or higher†	8 (5)	10 (3)	1.60 (0.65-4.10)	5 (4)	1.45 (0.50-4.10)	3 (5)	1.80 (0.68-6.75)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Triglycerides >150 mg/dL† or ...	39 (22)	42 (14)	1.89 (1.15-2.89)	25 (20)	1.69 (0.98-2.80)	14 (25)	2.28 (1.11-4.15)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
HDL cholesterol less than 35 mg/dL†	19 (11)	15 (5)	2.55 (1.22-5.18)	12 (10)	2.20 (1.00-4.81)	7 (13)	3.27 (1.23-7.65)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
BP 140/90 mmHg or higher†	13 (7)	15 (5)	1.55 (0.74-3.20)	10 (8)	1.79 (0.79-3.98)	3 (6)	1.18 (0.35-4.02)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Waist circumference 80 cm or more	137 (76)	233 (76)	1.12 (0.67-1.86)	91 (72)	0.89 (0.50-1.58)	46 (84)	2.08 (0.87-4.91)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
	SGA Less Than 10th Percentile (n=192)			SGA 5th to Less Than 10th Percentile (n=86)			SGA Less Than 5th Percentile (n=106)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
	SGA Less Than 10th (n=192)	Control Group (n=304)	Adjusted OR (95% CI)*	SGA 5th to Less Than 10th (n=86)	Adjusted OR (95% CI)*	SGA Less Than 5th (n=106)	Adjusted OR (95% CI)*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Joint Statement criteria																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Metabolic syndrome	29 (15)	53 (17)	1.15 (0.68-1.89)	10 (12)	0.78 (0.36-1.67)	19 (18)	1.63 (0.82-3.02)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fasting blood glucose 100 mg/dL or higher†	40 (21)	58 (19)	1.30 (0.80-1.92)	15 (17)	1.08 (0.59-1.96)	25 (24)	1.55 (0.80-2.79)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Triglycerides 150 mg/dL or higher†	32 (17)	42 (14)	1.37 (0.79-2.20)	11 (13)	1.05 (0.50-2.08)	21 (20)	1.60 (0.87-2.81)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
HDL cholesterol less than 50 mg/dL†	65 (34)	113 (37)	1.01 (0.66-1.50)	32 (37)	1.08 (0.62-1.88)	33 (31)	0.96 (0.55-1.67)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
BP 130/85 mmHg or higher†	17 (9)	23 (7)	1.50 (0.78-2.79)	5 (6)	1.02 (0.35-2.58)	12 (11)	1.98 (0.90-4.37)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Waist circumference more than 88 cm	83 (43)	175 (57)	0.76 (0.45-1.29)	37 (43)	0.65 (0.32-1.29)	46 (43)	0.88 (0.46-1.69)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Modified WHO Criteria																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Metabolic syndrome	21 (11)	32 (10)	1.51 (0.82-2.60)	9 (11)	1.38 (0.61-3.12)	12 (11)	1.65 (0.80-3.25)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fasting insulin more than 75th percentile OR	47 (24)	101 (33)	0.99 (0.62-1.59)	24 (28)	1.10 (0.60-1.98)	23 (22)	0.91 (0.50-1.64)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fasting blood glucose 110 mg/dL or higher†	10 (5)	10 (3)	2.30 (0.92-3.89)	3 (3)	1.50 (0.42-5.29)	7 (7)	3.30 (1.12-7.85)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Triglycerides more than 150 mg/dL†	32 (17)	42 (14)	1.37 (0.79-2.20)	11 (13)	1.05 (0.50-2.08)	21 (20)	1.60 (0.87-2.81)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
OR																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
HDL cholesterol less than 35 mg/dL†	7 (4)	15 (5)	0.98 (0.40-2.54)	6 (7)	1.83 (0.72-4.59)	1 (1)	0.31 (0.10-2.09)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
BP 140/90 mmHg or higher†	10 (5)	15 (5)	1.39 (0.60-2.98)	5 (6)	1.50 (0.56-4.21)	5 (5)	1.29 (0.50-3.55)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Waist circumference 80 cm or more	130 (68)	233 (76)	1.01 (0.62-1.66)	59 (69)	0.99 (0.56-1.88)	71 (67)	1.03 (0.56-1.92)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Kanagalingam, 2009	Design Case-control	Aim of the study Case control study with analysis of inflammatory, lipid, metabolic and	Women delivered a first child below the	Women delivered a first child between the	Primary outcomes: - inflammatory markers	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes Selection bias:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		

N total = 57 haemostatic markers and microvascular function as assessed by laser Doppler iontophoresis 4 years after the index pregnancy Inclusion criteria Women who previously delivered at Princess Royal Maternity Hospital a first child with a birthweight below the 5th centile at 36–43 weeks gestation Exclusion criteria - CRP > 10 mg/l → subclinical infection/inflammation which may have influenced lipid, insulin and microvascular function. - no history of obstetric or metabolic disease prior to the index pregnancy - the index pregnancy ended in a stillbirth, if there were clinical signs of pre-existing hypertension or pre-eclampsia or pregnancy-induced hypertension according to the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) definition - mother or offspring with genetic or anatomical anomaly that were likely to contribute to reduced fetal growth - ongoing pregnancy, pregnancy within the last 6 months, current breast feeding and insulin dependent diabetes.	5th centile N = 28	25th and 90th centile N = 29	- lipid markers - metabolic markers - haemostatic markers - microvascular function by laser Doppler iontophoresis Secondary outcomes: Follow up: 1-5 years from index pregnancy	<table><tr><th colspan="6">Lipid, metabolic, inflammatory and coagulation parameters in women with an intrauterine growth restricted pregnancy and controls</th></tr><tr><th></th><th>Mothers with control offspring</th><th>Mothers with SGA offspring</th><th>p</th><th>p^a</th><th>p^b</th></tr><tr><td>Number of subjects</td><td>29</td><td>28</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Inflammatory markers</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>C-reactive protein (mg/l)</td><td>0.7 (0.31–2.06)</td><td>2.38 (1.15–4.04)</td><td>0.002</td><td>0.005</td><td>0.009</td></tr><tr><td>Interleukin-6 (pg/ml)</td><td>1.35 (0.84–1.43)</td><td>1.48 (1.13–2.16)</td><td>0.009</td><td>0.006</td><td>0.023</td></tr><tr><td>PCAO-1 (ng/ml)</td><td>2257 (2180–279.4)</td><td>2833 (2403–3963)</td><td>0.013</td><td>0.006</td><td>0.06</td></tr><tr><td>VCAM-1 (ng/ml)</td><td>8240 (515–779.8)</td><td>8620 (565.2–773)</td><td>0.27</td><td>0.30</td><td>0.31</td></tr><tr><td>E-selectin (ng/ml)</td><td>543 (42.9–45.4)</td><td>563 (46.6–73.3)</td><td>0.33</td><td>0.68</td><td>0.62</td></tr><tr><td>Lipids</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total cholesterol (mmol/l)</td><td>3.86 (3.36–4.33)</td><td>4.50 (3.89–4.79)</td><td>0.004</td><td>0.12</td><td>0.09</td></tr><tr><td>HDL-cholesterol (mmol/l)</td><td>1.62 (1.22–1.82)</td><td>1.43 (1.18–1.56)</td><td>0.13</td><td>0.31</td><td>0.12</td></tr><tr><td>LDL-cholesterol (mmol/l)</td><td>2.06 (1.67–2.46)</td><td>3.01 (2.64–3.07)</td><td>0.009</td><td>0.06</td><td>0.022</td></tr><tr><td>Triglyceride (mmol/l)</td><td>0.64 (0.46–0.84)</td><td>0.95 (0.67–0.95)</td><td>0.002</td><td>0.005</td><td>0.028</td></tr><tr><td>VLDL (mmol/l)</td><td>0.20 (0.22–0.30)</td><td>0.43 (0.39–0.65)</td><td>0.011</td><td>0.005</td><td>0.036</td></tr><tr><td>LDL-cholesterol:HDL-cholesterol</td><td>1.61 (0.99–1.80)</td><td>1.71 (1.24–2.45)</td><td>0.024</td><td>0.025</td><td>0.009</td></tr><tr><td>Cholesterol:HDL-cholesterol</td><td>2.64 (2.19–3.30)</td><td>3.06 (2.05–3.89)</td><td>0.013</td><td>0.009</td><td>0.004</td></tr><tr><td>Metabolic markers</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Glucose (mmol/l)</td><td>4.80 (4.65–5.05)</td><td>4.90 (4.55–5.08)</td><td>0.80</td><td>0.98</td><td>0.82</td></tr><tr><td>Insulin (mU/l)</td><td>5.00 (3.85–6.30)</td><td>6.15 (4.46–6.55)</td><td>0.20</td><td>0.27</td><td>0.26</td></tr><tr><td>HOMA</td><td>1.95 (0.82–1.58)</td><td>1.27 (0.84–1.96)</td><td>0.22</td><td>0.15</td><td>0.63</td></tr><tr><td>Leptin (ng/ml)</td><td>14.90 (6.45–24.25)</td><td>16.05 (5.15–26.80)</td><td>0.94</td><td>0.98</td><td>0.93</td></tr><tr><td>Haemostatic markers</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Factor VII</td><td>2.80 (2.54–3.31)</td><td>3.31 (2.47–3.61)</td><td>0.043</td><td>0.31</td><td>0.31</td></tr><tr><td>t-PA:Ag</td><td>3.00 (2.35–3.45)</td><td>2.80 (1.62–4.65)</td><td>0.64</td><td>0.30</td><td>0.60</td></tr><tr><td>D-dimer (ng/ml)</td><td>180.5 (93.3–171.8)</td><td>115.8 (103.5–82.5)</td><td>0.36</td><td>0.15</td><td>0.44</td></tr><tr><td>APR (s/100)</td><td>83.0 (76.5–100.0)</td><td>87.0 (76.2–100.0)</td><td>0.39</td><td>0.30</td><td>0.17</td></tr></table> Values are expressed as median (interquartile range). Values in bold p < 0.05. ^a p adjusted for age, BMI, DEPCAT group and smoking status. ^b p adjusted for age, BMI, DEPCAT group, smoking status, height, contraception use and parity. In absolute terms CRP, IL-6 and ICAM-1 were higher in mothers who had SGA offspring. Significant perturbation of lipid parameters was also observed, with triglyceride, VLDL-cholesterol, LDLcholesterol: HDL-cholesterol ratio and cholesterol:HDL-cholesterol ratio all higher in mothers with SGA offspring. Secondary outcomes: (A) (B) Fig. 4. Microvascular vasodilator responses in control and women who delivered small for gestational age (SGA) offspring. Panel (A) endothelial-dependent vasodilation in response to iontophoresis of ACh in control mothers (n = 28; ○) and mothers of SGA offspring (n = 28; ●). Data show log perfusion change from baseline (mean ± S.E.M.). Control versus mothers of SGA offspring p = 0.0203, two-way ANOVA. Panel (B) endothelial-independent vasodilation in response to iontophoresis of DHP in control mothers (n = 28; ○) and mothers of SGA offspring (n = 28; ●). Data show log perfusion change from baseline (mean ± S.E.M.). Control versus mothers of SGA offspring, p = 0.0010, two-way ANOVA.	Lipid, metabolic, inflammatory and coagulation parameters in women with an intrauterine growth restricted pregnancy and controls							Mothers with control offspring	Mothers with SGA offspring	p	p ^a	p ^b	Number of subjects	29	28				Inflammatory markers						C-reactive protein (mg/l)	0.7 (0.31–2.06)	2.38 (1.15–4.04)	0.002	0.005	0.009	Interleukin-6 (pg/ml)	1.35 (0.84–1.43)	1.48 (1.13–2.16)	0.009	0.006	0.023	PCAO-1 (ng/ml)	2257 (2180–279.4)	2833 (2403–3963)	0.013	0.006	0.06	VCAM-1 (ng/ml)	8240 (515–779.8)	8620 (565.2–773)	0.27	0.30	0.31	E-selectin (ng/ml)	543 (42.9–45.4)	563 (46.6–73.3)	0.33	0.68	0.62	Lipids						Total cholesterol (mmol/l)	3.86 (3.36–4.33)	4.50 (3.89–4.79)	0.004	0.12	0.09	HDL-cholesterol (mmol/l)	1.62 (1.22–1.82)	1.43 (1.18–1.56)	0.13	0.31	0.12	LDL-cholesterol (mmol/l)	2.06 (1.67–2.46)	3.01 (2.64–3.07)	0.009	0.06	0.022	Triglyceride (mmol/l)	0.64 (0.46–0.84)	0.95 (0.67–0.95)	0.002	0.005	0.028	VLDL (mmol/l)	0.20 (0.22–0.30)	0.43 (0.39–0.65)	0.011	0.005	0.036	LDL-cholesterol:HDL-cholesterol	1.61 (0.99–1.80)	1.71 (1.24–2.45)	0.024	0.025	0.009	Cholesterol:HDL-cholesterol	2.64 (2.19–3.30)	3.06 (2.05–3.89)	0.013	0.009	0.004	Metabolic markers						Glucose (mmol/l)	4.80 (4.65–5.05)	4.90 (4.55–5.08)	0.80	0.98	0.82	Insulin (mU/l)	5.00 (3.85–6.30)	6.15 (4.46–6.55)	0.20	0.27	0.26	HOMA	1.95 (0.82–1.58)	1.27 (0.84–1.96)	0.22	0.15	0.63	Leptin (ng/ml)	14.90 (6.45–24.25)	16.05 (5.15–26.80)	0.94	0.98	0.93	Haemostatic markers						Factor VII	2.80 (2.54–3.31)	3.31 (2.47–3.61)	0.043	0.31	0.31	t-PA:Ag	3.00 (2.35–3.45)	2.80 (1.62–4.65)	0.64	0.30	0.60	D-dimer (ng/ml)	180.5 (93.3–171.8)	115.8 (103.5–82.5)	0.36	0.15	0.44	APR (s/100)	83.0 (76.5–100.0)	87.0 (76.2–100.0)	0.39	0.30	0.17	Possible, case-control study Method of assessing the outcome appropriately: Yes Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Adjustment for age, BMI, DEPCAT group, smoking status, height, contraception use and parity. Funding: Chest Heart Stroke Association
Lipid, metabolic, inflammatory and coagulation parameters in women with an intrauterine growth restricted pregnancy and controls																																																																																																																																																																							
	Mothers with control offspring	Mothers with SGA offspring	p	p ^a	p ^b																																																																																																																																																																		
Number of subjects	29	28																																																																																																																																																																					
Inflammatory markers																																																																																																																																																																							
C-reactive protein (mg/l)	0.7 (0.31–2.06)	2.38 (1.15–4.04)	0.002	0.005	0.009																																																																																																																																																																		
Interleukin-6 (pg/ml)	1.35 (0.84–1.43)	1.48 (1.13–2.16)	0.009	0.006	0.023																																																																																																																																																																		
PCAO-1 (ng/ml)	2257 (2180–279.4)	2833 (2403–3963)	0.013	0.006	0.06																																																																																																																																																																		
VCAM-1 (ng/ml)	8240 (515–779.8)	8620 (565.2–773)	0.27	0.30	0.31																																																																																																																																																																		
E-selectin (ng/ml)	543 (42.9–45.4)	563 (46.6–73.3)	0.33	0.68	0.62																																																																																																																																																																		
Lipids																																																																																																																																																																							
Total cholesterol (mmol/l)	3.86 (3.36–4.33)	4.50 (3.89–4.79)	0.004	0.12	0.09																																																																																																																																																																		
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.62 (1.22–1.82)	1.43 (1.18–1.56)	0.13	0.31	0.12																																																																																																																																																																		
LDL-cholesterol (mmol/l)	2.06 (1.67–2.46)	3.01 (2.64–3.07)	0.009	0.06	0.022																																																																																																																																																																		
Triglyceride (mmol/l)	0.64 (0.46–0.84)	0.95 (0.67–0.95)	0.002	0.005	0.028																																																																																																																																																																		
VLDL (mmol/l)	0.20 (0.22–0.30)	0.43 (0.39–0.65)	0.011	0.005	0.036																																																																																																																																																																		
LDL-cholesterol:HDL-cholesterol	1.61 (0.99–1.80)	1.71 (1.24–2.45)	0.024	0.025	0.009																																																																																																																																																																		
Cholesterol:HDL-cholesterol	2.64 (2.19–3.30)	3.06 (2.05–3.89)	0.013	0.009	0.004																																																																																																																																																																		
Metabolic markers																																																																																																																																																																							
Glucose (mmol/l)	4.80 (4.65–5.05)	4.90 (4.55–5.08)	0.80	0.98	0.82																																																																																																																																																																		
Insulin (mU/l)	5.00 (3.85–6.30)	6.15 (4.46–6.55)	0.20	0.27	0.26																																																																																																																																																																		
HOMA	1.95 (0.82–1.58)	1.27 (0.84–1.96)	0.22	0.15	0.63																																																																																																																																																																		
Leptin (ng/ml)	14.90 (6.45–24.25)	16.05 (5.15–26.80)	0.94	0.98	0.93																																																																																																																																																																		
Haemostatic markers																																																																																																																																																																							
Factor VII	2.80 (2.54–3.31)	3.31 (2.47–3.61)	0.043	0.31	0.31																																																																																																																																																																		
t-PA:Ag	3.00 (2.35–3.45)	2.80 (1.62–4.65)	0.64	0.30	0.60																																																																																																																																																																		
D-dimer (ng/ml)	180.5 (93.3–171.8)	115.8 (103.5–82.5)	0.36	0.15	0.44																																																																																																																																																																		
APR (s/100)	83.0 (76.5–100.0)	87.0 (76.2–100.0)	0.39	0.30	0.17																																																																																																																																																																		

Secondary outcomes:

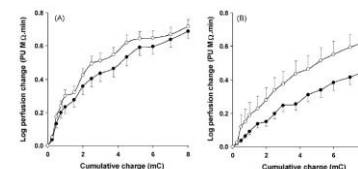


Fig. 4 Microvascular reactivity responses in control and women who delivered small for gestational age (SGA) offspring. Panel (A) endothelial-dependent vasodilation in response to iontophoresis of ACh in control mothers (n=29, ○) and mothers of SGA offspring (n=28, ●). Data show log perfusion change from baseline (mean ± S.E.M.). Control versus mothers of SGA offspring, p=0.0203, two-way ANOVA. Panel (B) endothelial-independent vasodilation in response to iontophoresis of SNP in control mothers (n=29, ○) and mothers of SGA offspring (n=28, ●). Data show log perfusion change from baseline (mean ± S.E.M.). Control versus mothers of SGA offspring, n=0.00009, two-way ANOVA.

Li, 2010	Design Retrospecti ve cohort study N total = 1 400 383	Aim of the study To investigate the association between offspring birth weight and parental CVD mortality. Inclusion criteria - primigravida, singletons in Taiwan between 1978 and 1987 Exclusion criteria - missing information on gestational age or with a gestational age > 42 weeks.	Interventio n SGA (<p10) N = 167 205	Controls AGA (p10-90) N = 1 146 774	Primary outcomes: Parental cardiovascular mortality Secondary outcomes: Follow up: 23.94	Primary outcomes: Table 4 HR and 95% CI for parental cardiovascular mortality associated with categorical offspring birth weight standardized for gestational age <table><tr><th>Parent's risk/infant's birth weight</th><th>N</th><th>Number of deaths</th><th>Unadjusted HR</th><th>95% CI</th><th>Adjusted HR*</th><th>95% CI</th></tr><tr><td colspan="7">Mother's risk</td></tr><tr><td colspan="7">Offspring birth size</td></tr><tr><td>SGA</td><td>167 205</td><td>232</td><td>1.38</td><td>(1.19-1.59)</td><td>1.31</td><td>(1.13-1.52)</td></tr><tr><td>AGA</td><td>1 146 774</td><td>1157</td><td>1.00</td><td></td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>LGA</td><td>86 404</td><td>97</td><td>1.12</td><td>(0.91-1.39)</td><td>1.11</td><td>(0.89-1.38)</td></tr><tr><td colspan="7">Father's risk</td></tr><tr><td colspan="7">Offspring birth size</td></tr><tr><td>SGA^b</td><td>167 205</td><td>828</td><td>1.11</td><td>(1.03-1.20)</td><td>1.08</td><td>(1.00-1.17)</td></tr><tr><td>AGA</td><td>1 146 774</td><td>5133</td><td>1.00</td><td></td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>LGA^c</td><td>86 404</td><td>390</td><td>1.02</td><td>(0.92-1.14)</td><td>1.00</td><td>(0.90-1.12)</td></tr></table> ^aBased on Cox proportional hazard regression model with adjustment for year of offspring birth, urbanization of residential area and parental ages, education levels, employment status and marital status at the time of offspring birth. ^bSmaller than the 10th percentile of the calendar-sex-gestation-specific birth-weight distribution. ^cLarger than the 10th percentile of the calendar-sex-gestation-specific birth-weight distribution. Table 3 HRs and 95% CIs for parental cardiovascular mortality associated with categorical offspring birth weight <table><tr><th>Parent's risk/infant's birth weight</th><th>N</th><th>Number of deaths</th><th>Unadjusted HR</th><th>95% CI</th><th>Adjusted HR*</th><th>95% CI</th></tr><tr><td colspan="7">Mother's risk</td></tr><tr><td colspan="7">Offspring birth weight (g)</td></tr><tr><td><2500</td><td>85285</td><td>169</td><td>1.93</td><td>(1.65-2.27)</td><td>1.85</td><td>(1.57-2.18)</td></tr><tr><td>2500-3999</td><td>1 251 176</td><td>1246</td><td>1.00</td><td></td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>≥ 4000</td><td>63922</td><td>71</td><td>1.08</td><td>(0.85-1.37)</td><td>1.06</td><td>(0.83-1.35)</td></tr><tr><td colspan="7">Father's risk</td></tr><tr><td colspan="7">Offspring birth weight (g)</td></tr><tr><td><2500</td><td>85285</td><td>461</td><td>1.17</td><td>(1.07-1.29)</td><td>1.13</td><td>(1.03-1.24)</td></tr><tr><td>2500-3999</td><td>1 251 176</td><td>5573</td><td>1.00</td><td></td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>≥ 4000</td><td>63922</td><td>317</td><td>1.09</td><td>(0.97-1.22)</td><td>1.06</td><td>(0.95-1.19)</td></tr></table> ^aBased on Cox proportional hazard regression model with adjustment for gestational age, year of offspring birth, urbanization of residential area, and parental ages, education levels, employment status and marital status at the time of offspring birth. Secondary outcomes:	Parent's risk/infant's birth weight	N	Number of deaths	Unadjusted HR	95% CI	Adjusted HR*	95% CI	Mother's risk							Offspring birth size							SGA	167 205	232	1.38	(1.19-1.59)	1.31	(1.13-1.52)	AGA	1 146 774	1157	1.00		1.00		LGA	86 404	97	1.12	(0.91-1.39)	1.11	(0.89-1.38)	Father's risk							Offspring birth size							SGA ^b	167 205	828	1.11	(1.03-1.20)	1.08	(1.00-1.17)	AGA	1 146 774	5133	1.00		1.00		LGA ^c	86 404	390	1.02	(0.92-1.14)	1.00	(0.90-1.12)	Parent's risk/infant's birth weight	N	Number of deaths	Unadjusted HR	95% CI	Adjusted HR*	95% CI	Mother's risk							Offspring birth weight (g)							<2500	85285	169	1.93	(1.65-2.27)	1.85	(1.57-2.18)	2500-3999	1 251 176	1246	1.00		1.00		≥ 4000	63922	71	1.08	(0.85-1.37)	1.06	(0.83-1.35)	Father's risk							Offspring birth weight (g)							<2500	85285	461	1.17	(1.07-1.29)	1.13	(1.03-1.24)	2500-3999	1 251 176	5573	1.00		1.00		≥ 4000	63922	317	1.09	(0.97-1.22)	1.06	(0.95-1.19)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Yes, Mortality data were obtained from the Taiwan Death Registry (TDR) for the period from 1978 to 2006 (ICD-9-CM mortalities included the following: CVD (401-405, 410-414, 415-417 and 420-429), stroke (430-438), all circulatory disease (390-459)) Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes, adjusted for year of offspring birth, urbanization of residential area and parental ages, education levels, employment status and marital status at the time of offspring birth. Funding: This work was supported by a grant from the National Scientific Council of Taiwan. (NSC NSC98-2314-B- 227-001-MY2).
Parent's risk/infant's birth weight	N	Number of deaths	Unadjusted HR	95% CI	Adjusted HR*	95% CI																																																																																																																																																											
Mother's risk																																																																																																																																																																	
Offspring birth size																																																																																																																																																																	
SGA	167 205	232	1.38	(1.19-1.59)	1.31	(1.13-1.52)																																																																																																																																																											
AGA	1 146 774	1157	1.00		1.00																																																																																																																																																												
LGA	86 404	97	1.12	(0.91-1.39)	1.11	(0.89-1.38)																																																																																																																																																											
Father's risk																																																																																																																																																																	
Offspring birth size																																																																																																																																																																	
SGA ^b	167 205	828	1.11	(1.03-1.20)	1.08	(1.00-1.17)																																																																																																																																																											
AGA	1 146 774	5133	1.00		1.00																																																																																																																																																												
LGA ^c	86 404	390	1.02	(0.92-1.14)	1.00	(0.90-1.12)																																																																																																																																																											
Parent's risk/infant's birth weight	N	Number of deaths	Unadjusted HR	95% CI	Adjusted HR*	95% CI																																																																																																																																																											
Mother's risk																																																																																																																																																																	
Offspring birth weight (g)																																																																																																																																																																	
<2500	85285	169	1.93	(1.65-2.27)	1.85	(1.57-2.18)																																																																																																																																																											
2500-3999	1 251 176	1246	1.00		1.00																																																																																																																																																												
≥ 4000	63922	71	1.08	(0.85-1.37)	1.06	(0.83-1.35)																																																																																																																																																											
Father's risk																																																																																																																																																																	
Offspring birth weight (g)																																																																																																																																																																	
<2500	85285	461	1.17	(1.07-1.29)	1.13	(1.03-1.24)																																																																																																																																																											
2500-3999	1 251 176	5573	1.00		1.00																																																																																																																																																												
≥ 4000	63922	317	1.09	(0.97-1.22)	1.06	(0.95-1.19)																																																																																																																																																											
Lykke, 2010	Design Retrospect ive cohort study N total = 782 287	Aim of the study To elucidate the impact of preterm delivery, delivery of an SGA offspring, hypertensive disorders of pregnancy, placental abruption and stillbirth in a first delivery on subsequent rates of death from cardiovascular and noncardiovascular and all causes. Inclusion criteria 1. Women delivering in Denmark from 1978 – 2007. 2. 15-50 years	Interventio n SGA: fetal growth ≥ 2 SD below mean N = 33 311	Controls Appropriate- for- gestational-age (AGA): < 2 SD below or above mean N = 643 935	Primary outcomes: Death from all causes, which was also subdivided into death from cardiovascular causes and non- cardiovascular causes. Secondary outcomes: Follow up: Median 14.63 years (-25-30.1):	Primary outcomes: <table><tr><th rowspan="2">Pregnancy outcomes</th><th colspan="2">All women</th><th colspan="6">Death from cardiovascular causes</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>%</th><th>rate</th><th>HR</th><th>CI</th><th>P</th></tr><tr><td>None</td><td>643 935</td><td>82.3%</td><td>824</td><td>0.1%</td><td>0.9</td><td>1.00</td><td>[reference]</td><td><0.001</td></tr><tr><td>PTD</td><td>31 132</td><td>4.0%</td><td>70</td><td>0.2%</td><td>1.7</td><td>1.80</td><td>[1.49, 2.43]</td><td></td></tr><tr><td>SGA</td><td>33 311</td><td>4.3%</td><td>136</td><td>0.4%</td><td>2.5</td><td>2.51</td><td>[2.10, 3.01]</td><td></td></tr><tr><td>PTD + SGA</td><td>5206</td><td>0.7%</td><td>27</td><td>0.5%</td><td>3.2</td><td>3.30</td><td>[2.25, 4.84]</td><td></td></tr><tr><td>Preeclampsia</td><td>25 184</td><td>3.2%</td><td>72</td><td>0.3%</td><td>1.9</td><td>2.08</td><td>[1.63, 2.64]</td><td></td></tr><tr><td>Preeclampsia + PTD</td><td>2662</td><td>0.3%</td><td>6</td><td>0.2%</td><td>1.8</td><td>2.41</td><td>[1.08, 5.37]</td><td></td></tr><tr><td>Preeclampsia + SGA</td><td>2274</td><td>0.3%</td><td>17</td><td>0.7%</td><td>4.5</td><td>4.67</td><td>[2.89, 7.53]</td><td></td></tr><tr><td>Preeclampsia + PTD + SGA</td><td>2218</td><td>0.3%</td><td>10</td><td>0.5%</td><td>3.3</td><td>3.85</td><td>[2.07, 7.19]</td><td></td></tr><tr><td>Missing values</td><td>36 265</td><td>4.6%</td><td>148</td><td>0.4%</td><td>1.8</td><td>1.25</td><td>[1.04, 1.50]</td><td></td></tr></table> Maternal age and year of delivery were included in all models. Rate is number of events per 10 000 years of observation. CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio. Secondary outcomes: <u>Hypertension</u> 'D110' 'D111' 'D112' 'D113' 'D115' '400' '401' '402' '403' '404' <u>Ischemic heart disease</u> 'D120' 'D121' 'D122' 'D123' 'D124' 'D125' '410' '411' '412' '413' '414' <u>Myocardial diseases</u>	Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes						n	%	n	%	rate	HR	CI	P	None	643 935	82.3%	824	0.1%	0.9	1.00	[reference]	<0.001	PTD	31 132	4.0%	70	0.2%	1.7	1.80	[1.49, 2.43]		SGA	33 311	4.3%	136	0.4%	2.5	2.51	[2.10, 3.01]		PTD + SGA	5206	0.7%	27	0.5%	3.2	3.30	[2.25, 4.84]		Preeclampsia	25 184	3.2%	72	0.3%	1.9	2.08	[1.63, 2.64]		Preeclampsia + PTD	2662	0.3%	6	0.2%	1.8	2.41	[1.08, 5.37]		Preeclampsia + SGA	2274	0.3%	17	0.7%	4.5	4.67	[2.89, 7.53]		Preeclampsia + PTD + SGA	2218	0.3%	10	0.5%	3.3	3.85	[2.07, 7.19]		Missing values	36 265	4.6%	148	0.4%	1.8	1.25	[1.04, 1.50]		Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, no confounding for smoking, obesity and socio-economic status and the questionable validity of the exposures and end points: the ICD codes of the hypertensive disorders of pregnancy have been assessed to be very specific, but only moderately sensitive, with PPVs ranging from 56% to 100%. Method of assessing the outcome appropriately: Yes, they extract information from the National Patient Registry (NPR) and used ICD codes for the primary outcome. The NPR collects information on all discharge																																																								
Pregnancy outcomes	All women		Death from cardiovascular causes																																																																																																																																																														
	n	%	n	%	rate	HR	CI	P																																																																																																																																																									
None	643 935	82.3%	824	0.1%	0.9	1.00	[reference]	<0.001																																																																																																																																																									
PTD	31 132	4.0%	70	0.2%	1.7	1.80	[1.49, 2.43]																																																																																																																																																										
SGA	33 311	4.3%	136	0.4%	2.5	2.51	[2.10, 3.01]																																																																																																																																																										
PTD + SGA	5206	0.7%	27	0.5%	3.2	3.30	[2.25, 4.84]																																																																																																																																																										
Preeclampsia	25 184	3.2%	72	0.3%	1.9	2.08	[1.63, 2.64]																																																																																																																																																										
Preeclampsia + PTD	2662	0.3%	6	0.2%	1.8	2.41	[1.08, 5.37]																																																																																																																																																										
Preeclampsia + SGA	2274	0.3%	17	0.7%	4.5	4.67	[2.89, 7.53]																																																																																																																																																										
Preeclampsia + PTD + SGA	2218	0.3%	10	0.5%	3.3	3.85	[2.07, 7.19]																																																																																																																																																										
Missing values	36 265	4.6%	148	0.4%	1.8	1.25	[1.04, 1.50]																																																																																																																																																										

		3. First singleton delivery. Exclusion criteria 1. any preceding cardiovascular diagnosis (e.g.hypertension or deep venous thromboembolism. 2. DM 3. Died or emigrate within 3 months of delivery.				<u>'DI50' 'DI513' 'DI519'</u> <u>'42709' '42710' '42711' '42719' '42799' '42899' '42900'</u> <u>'42908' '42909'</u> <u>Vascular diseases of the CNS (stroke)</u> <u>'DI60' 'DI61' 'DI62' 'DI63' 'DI64' 'DI65' 'DI66' 'DI67'</u> <u>'DG45'</u> <u>'430' '431' '432' '433' '434' '435' '436' '437' '438'</u> <u>Thromboembolic diseases</u> <u>'DI26' 'DI74' 'DI82' '444' '450' '451'</u> <u>Type 2 diabetes mellitus</u> <u>'DE11' 'DE12' 'DE13' 'DE14' '250'</u>	diagnoses from hospitals and deliveries in Denmark. Missing values occurred more frequently in the earlier years; these were analysed as separate groups. When investigating combinations of preterm delivery,SGA and pre-eclampsia, they dichotomised hypertensive disorders of pregnancy into two groups: pre-eclampsia and no-pre-eclampsia (the latter being the reference group, which included gestational hypertension). We restrictively defined a cardiovascular cause of death as either stated thus in the Cause of Death Registry, or a first cardiovascular diagnosis, e.g. <i>de novo</i> hypertension or ischaemic heart disease, reported within 1 week prior to the time of death. Selective loss to follow up: They censored women who had emigrated at the time of departure: n=15 902 (2%) Identification confounders and correction in analysis: Adjustment for maternal age at delivery and year of delivery. Funding: None
Lykke 2012	Design Retrospective cohort study N total = 782 287	Aim of the study To investigate the relation between the standardized birthweight by gestational age and gender and the ponderal index and the mother's subsequent mortality and cardiovascular morbidity. Inclusion criteria - All singleton deliveries in Denmark from '78 up to '07 - Age at delivery: 15-50 yr Exclusion criteria - any cardiovascular	Intervention Birthweight -2.0 – -3.0 SD N = 33 366 Birthweight < -3.0 SD N = 6447	Controls Birthweight -0.5 – +0.5 SD N = 266 178	Primary outcomes: Maternal death, first registered diagnosis of hypertension, IHD, stroke, thrombosis, diabetes (ICD-8 and -10 codes) Secondary outcomes: Follow up: 14.6 years (range 0.25–30.2 years)	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: For standardized birthweight we used a Scandinavian idealized distribution based on intrauterine measurements. Selective loss to follow up: During this follow-up period, 15 902 (2.0%) emigrated and 8 876 (1.1%) died. Identification confounders and correction in analysis:

diagnosis
- diabetes mellitus
- deceased
- emigrated within 3
months of delivery

Table 2. Fetal growth degree (standardized birthweight) and subsequent maternal death and disease									
SD from median	n	%	Numbers		Crude			Adjusted	
			n	rate	HR	95%CI		HR	95%CI
Overall death									
>+3.0	1713	0.2	10	5.2	1.04	(0.56-1.94)	0.84	(0.50-1.75)	
+2.0 to +3.0	9187	1.2	61	5.4	1.05	(0.81-1.35)	1.02	(0.79-1.32)	
+1.5 to +2.0	16 932	2.2	108	5.2	0.94	(0.77-1.14)	0.93	(0.76-1.12)	
+1.0 to +1.5	37 671	4.8	255	5.4	0.95	(0.84-1.08)	0.95	(0.83-1.08)	
+0.5 to +1.0	74 402	9.5	532	5.4	0.92	(0.84-1.01)	0.92	(0.84-1.01)	
-0.5 to +0.5	266 178	34.0	2282	6.1	1	ref	1	ref	
-1.0 to -0.5	140 776	18.0	1496	7.2	1.14	(1.07-1.22)	1.14	(1.07-1.22)	
-1.5 to -1.0	104 772	13.4	1389	8.4	1.28	(1.19-1.36)	1.27	(1.19-1.36)	
-2.0 to -1.5	54 578	7.0	879	10.0	1.50	(1.39-1.62)	1.48	(1.37-1.60)	
-3.0 to -2.0	33 366	4.3	761	13.9	2.07	(1.91-2.25)	1.98	(1.82-2.16)	
<-3.0	6 447	0.8	187	18.1	2.77	(2.39-3.22)	2.34	(2.02-2.73)	
Missing values	36 265	4.6	916	11.0	1.20	(1.10-1.30)	1.12	(0.92-1.35)	
sum	782 287	100	8876	7.7					
Hypertension									
>+3.0	1713	0.2	48	25.4	1.295	(1.46-2.58)	1.38	(1.04-1.84)	
+2.0 to +3.0	9187	1.2	191	17.7	1.32	(1.14-1.52)	1.17	(1.01-1.35)	
+1.5 to +2.0	16 932	2.2	334	16.0	1.18	(1.06-1.32)	1.09	(0.96-1.22)	
+1.0 to +1.5	37 671	4.8	704	14.9	1.08	(1.06-1.17)	1.04	(0.96-1.12)	
+0.5 to +1.0	74 402	9.5	1380	14.1	1.01	(0.95-1.07)	0.99	(0.93-1.05)	
-0.5 to +0.5	266 178	34.0	5302	14.4	1	ref	1	ref	
-1.0 to -0.5	140 776	18.0	2086	15.0	1.03	(0.99-1.08)	1.03	(0.98-1.08)	
-1.5 to -1.0	104 772	13.4	2693	16.5	1.11	(1.06-1.16)	1.09	(1.04-1.15)	
-2.0 to -1.5	54 578	7.0	1644	19.0	1.27	(1.20-1.34)	1.19	(1.12-1.25)	
-3.0 to -2.0	33 366	4.3	1249	23.2	1.55	(1.46-1.65)	1.24	(1.16-1.32)	
<-3.0	6 447	0.8	342	33.7	2.28	(2.04-2.55)	1.20	(1.06-1.34)	
Missing values	36 265	4.6	1578	19.2	1.00	(0.95-1.07)	1.00	(0.88-1.14)	
sum	782 287	100	18 551	16.1					
Ischemic heart disease									
>+3.0	1713	0.2	16	8.4	1.56	(0.95-2.55)	1.38	(0.94-2.20)	
+2.0 to +3.0	9187	1.2	68	6.3	1.11	(0.87-1.41)	1.06	(0.83-1.35)	
+1.5 to +2.0	16 932	2.2	146	7.0	1.20	(1.02-1.42)	1.17	(0.99-1.39)	
+1.0 to +1.5	37 671	4.8	295	6.2	1.05	(0.93-1.18)	1.04	(0.92-1.17)	
+0.5 to +1.0	74 402	9.5	614	6.3	1.03	(0.94-1.12)	1.02	(0.94-1.12)	
-0.5 to +0.5	266 178	34.0	2 337	6.3	1	ref	1	ref	
-1.0 to -0.5	140 776	18.0	1 466	7.1	1.10	(1.03-1.18)	1.10	(1.03-1.17)	
-1.5 to -1.0	104 772	13.4	1 313	8.0	1.20	(1.12-1.28)	1.20	(1.12-1.28)	
-2.0 to -1.5	54 578	7.0	762	8.7	1.30	(1.20-1.41)	1.27	(1.17-1.38)	
-3.0 to -2.0	33 366	4.3	529	9.7	1.44	(1.31-1.58)	1.35	(1.23-1.48)	
<-3.0	6 447	0.8	157	15.3	2.30	(1.99-2.70)	1.84	(1.55-2.18)	
Missing values	36 265	4.6	813	9.8	1.09	(1.01-1.18)	1.36	(1.15-1.61)	
sum	782 287	100	8516	7.4					
Stroke									
>+3.0	1713	0.2	23	12.1	1.86	(1.23-2.80)	1.68	(1.11-2.54)	
+2.0 to +3.0	9187	1.2	71	6.5	0.98	(0.78-1.24)	0.95	(0.75-1.20)	
+1.5 to +2.0	16 932	2.2	149	7.1	1.06	(0.90-1.25)	1.04	(0.88-1.23)	
+1.0 to +1.5	37 671	4.8	319	6.7	0.99	(0.88-1.12)	0.99	(0.88-1.11)	
+0.5 to +1.0	74 402	9.5	673	6.9	1.00	(0.92-1.09)	1.00	(0.92-1.09)	
-0.5 to +0.5	266 178	34.0	2378	7.0	1	ref	1	ref	
-1.0 to -0.5	140 776	18.0	1569	7.6	1.08	(1.02-1.15)	1.08	(1.01-1.15)	
-1.5 to -1.0	104 772	13.4	1300	7.9	1.11	(1.04-1.18)	1.11	(1.03-1.18)	
-2.0 to -1.5	54 578	7.0	767	8.8	1.23	(1.13-1.33)	1.21	(1.11-1.31)	
-3.0 to -2.0	33 366	4.3	629	11.6	1.62	(1.48-1.76)	1.53	(1.40-1.67)	
<-3.0	6 447	0.8	171	16.7	2.35	(2.01-2.74)	1.91	(1.62-2.25)	
Missing values	36 265	4.6	738	8.9	1.04	(0.95-1.13)	0.98	(0.87-1.10)	
sum	782 287	100	8 987	7.8					
Thrombosis									
>+3.0	1713	0.2	10	5.3	1.76	(0.94-3.27)	1.52	(0.81-2.84)	
+2.0 to +3.0	9187	1.2	45	4.1	1.38	(1.03-1.86)	1.33	(0.99-1.78)	
+1.5 to +2.0	16 932	2.2	64	3.1	1.01	(0.79-1.30)	0.99	(0.77-1.28)	
+1.0 to +1.5	37 671	4.8	163	3.2	1.06	(0.90-1.26)	1.05	(0.89-1.25)	
+0.5 to +1.0	74 402	9.5	332	3.4	1.11	(0.98-1.25)	1.11	(0.98-1.25)	
-0.5 to +0.5	266 178	34.0	1145	3.1	1	ref	1	ref	
-1.0 to -0.5	140 776	18.0	615	3.0	0.95	(0.87-1.05)	0.95	(0.86-1.05)	
-1.5 to -1.0	104 772	13.4	539	3.3	1.05	(0.94-1.16)	1.04	(0.94-1.15)	
-2.0 to -1.5	54 578	7.0	329	3.8	1.20	(1.06-1.35)	1.17	(1.04-1.32)	
-3.0 to -2.0	33 366	4.3	263	4.8	1.54	(1.35-1.76)	1.43	(1.25-1.64)	
<-3.0	6 447	0.8	77	7.5	2.40	(1.91-3.02)	1.80	(1.41-2.30)	
Missing values	36 265	4.6	309	3.7	1.08	(0.95-1.23)	0.95	(0.71-1.27)	
sum	782 287	100	3881	3.4					
Diabetes mellitus									
>+3.0	1713	0.2	145	81.2	17.94	(15.14-21.24)	12.85	(10.81-15.27)	
+2.0 to +3.0	9187	1.2	289	27.2	5.88	(5.194-6.63)	5.27	(4.46-6.37)	
+1.5 to +2.0	16 932	2.2	298	14.4	3.03	(2.68-3.43)	2.85	(2.52-3.22)	
+1.0 to +1.5	37 671	4.8	398	8.4	1.73	(1.55-1.93)	1.68	(1.51-1.87)	
+0.5 to +1.0	74 402	9.5	469	6.8	1.38	(1.26-1.51)	1.36	(1.24-1.48)	
-0.5 to +0.5	266 178	34.0	1892	5.1	1	ref	1	ref	
-1.0 to -0.5	140 776	18.0	886	4.3	0.82	(0.76-0.89)	0.82	(0.76-0.89)	
-1.5 to -1.0	104 772	13.4	781	4.6	0.86	(0.79-0.94)	0.85	(0.78-0.93)	
-2.0 to -1.5	54 578	7.0	418	4.8	0.89	(0.80-0.98)	0.84	(0.75-0.93)	
-3.0 to -2.0	33 366	4.3	331	6.1	1.13	(1.05-1.27)	0.93	(0.83-1.05)	
<-3.0	6 447	0.8	108	10.5	1.97	(1.62-2.39)	1.04	(0.85-1.28)	
Missing values	36 265	4.6	525	6.3	0.91	(0.82-1.00)	1.26	(1.04-1.53)	
sum	782 287	100	6720	5.8					

Maternal age and year of delivery are included in all models. In the adjusted models, hypertensive pregnancy disorders, preterm delivery, placental abruption, and stillbirths are included as well.

Secondary outcomes:

For the women where smoking status was available ($n=455\,201$, corresponding to 58% of the total population), smoking was associated with lower fetal growth, both birthweight and ponderal index. Women for whom information on smoking was not recorded had higher rates of later hypertension (14.4/10 000 person-years) compared with both non-smokers (11.8/10 000 person-years) and smokers (11.2/10 000 person-years). Women producing offspring with a low standardized

Adjustment for maternal age and year of delivery
gestational age, hypertensive pregnancy disorders, placental abruption, and stillbirth.

Funding:
No specific funding.

						birthweight and who were smokers had a lower risk of later hypertension, in comparison with non-smokers, whereas this difference was not seen for women with high standardized birthweight. However, this effect was effaced when other pregnancy complications were adjusted for.																																																																																																																																		
Manor, 2010	Design Retrospective cohort study N total = 14 129	Aim of the study To examine the association between infants' birth weight and mortality in their parents and grandparents using the Uppsala Birth Cohort Multigenerational Study. Inclusion criteria - infants who were third-generation (G3) singleton descendants of the Uppsala Birth Cohort (UBCoS), Sweden. - Mothers born in 1932 or later - Mothers who survived to at least 1961 Exclusion criteria - Grandchildren born before 1973 - Twins - Missing data on size at birth or length of gestation - born at <30 weeks of gestation	Intervention Birthweight <p5 N = NA	Controls Birthweight p26-75 N = NA	Primary outcomes: All-cause mortality and cardiovascular mortality (International Classification of Diseases (ICD) 7: 330–334 and 400–468; 8 and 9:390–459; 10: I00–99) Secondary outcomes: Follow up: 22.0	Primary outcomes: Table 3 HR for mortality in parents by offspring birth weight <table><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">All-cause mortality</th><th colspan="2">Circulatory disease mortality</th></tr><tr><th>Model 1^a</th><th>Model 2^b</th><th>Model 1^a</th><th>Model 2^b</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="5">Mothers (n = 14 129)</td></tr><tr><td>Number died</td><td></td><td>184</td><td></td><td>49</td></tr><tr><td></td><td></td><td>HR (95% CI)</td><td></td><td>HR (95% CI)</td></tr><tr><td>Birth weight^c</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Continuous^d</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Linear</td><td>0.88 (0.76–1.00)</td><td>0.89 (0.77–1.02)</td><td>0.73 (0.55–0.97)</td><td>0.74 (0.56–0.99)</td></tr><tr><td>Categorical by percentile</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>0–5th</td><td>1.82 (1.07–3.11)</td><td>1.77 (1.03–3.02)</td><td>2.68 (1.08–6.64)</td><td>2.58 (1.04–6.41)</td></tr><tr><td>6–25th</td><td>1.10 (0.75–1.60)</td><td>1.11 (0.76–1.62)</td><td>1.42 (0.71–2.82)</td><td>1.43 (0.72–2.85)</td></tr><tr><td>26–75th</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>76–95th</td><td>1.01 (0.68–1.49)</td><td>1.03 (0.69–1.52)</td><td>0.72 (0.29–1.79)</td><td>0.73 (0.30–1.81)</td></tr><tr><td>≥96th</td><td>0.73 (0.34–1.57)</td><td>0.75 (0.35–1.62)</td><td>0.86 (0.20–3.68)</td><td>0.94 (0.22–4.03)</td></tr><tr><td colspan="5">Fathers (n = 13 863)</td></tr><tr><td>Number died</td><td></td><td>400</td><td></td><td>132</td></tr><tr><td></td><td></td><td>HR (95% CI)</td><td></td><td>HR (95% CI)</td></tr><tr><td>Birth weight^c</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Continuous^d</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Linear</td><td>0.96 (0.86–1.06)</td><td>0.97 (0.88–1.07)</td><td>1.03 (0.87–1.23)</td><td>1.04 (0.88–1.24)</td></tr><tr><td>Categorical by percentile</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>0–5th</td><td>1.22 (0.81–1.84)</td><td>1.17 (0.79–1.77)</td><td>0.68 (0.27–1.68)</td><td>0.66 (0.26–1.63)</td></tr><tr><td>6–25th</td><td>1.04 (0.80–1.34)</td><td>1.01 (0.78–1.30)</td><td>1.03 (0.66–1.60)</td><td>0.99 (0.63–1.53)</td></tr><tr><td>26–75th</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>76–95th</td><td>0.88 (0.67–1.16)</td><td>0.89 (0.67–1.17)</td><td>1.00 (0.64–1.58)</td><td>1.01 (0.64–1.58)</td></tr><tr><td>≥96th</td><td>1.01 (0.65–1.59)</td><td>0.99 (0.63–1.56)</td><td>0.84 (0.37–1.95)</td><td>0.82 (0.35–1.88)</td></tr></tbody></table> All models were tested for birth weight as a quadratic variable; if not presented then the quadratic term was not significant. ^aAdjusted for age of parent and period. ^bAdjusted for age, period and parent's education and parity. ^cBirth weight adjusted for gestational age and offspring sex. ^dPer 1-SD change in offspring birth weight. Secondary outcomes:		All-cause mortality		Circulatory disease mortality		Model 1 ^a	Model 2 ^b	Model 1 ^a	Model 2 ^b	Mothers (n = 14 129)					Number died		184		49			HR (95% CI)		HR (95% CI)	Birth weight ^c					Continuous ^d					Linear	0.88 (0.76–1.00)	0.89 (0.77–1.02)	0.73 (0.55–0.97)	0.74 (0.56–0.99)	Categorical by percentile					0–5th	1.82 (1.07–3.11)	1.77 (1.03–3.02)	2.68 (1.08–6.64)	2.58 (1.04–6.41)	6–25th	1.10 (0.75–1.60)	1.11 (0.76–1.62)	1.42 (0.71–2.82)	1.43 (0.72–2.85)	26–75th	1.00	1.00	1.00	1.00	76–95th	1.01 (0.68–1.49)	1.03 (0.69–1.52)	0.72 (0.29–1.79)	0.73 (0.30–1.81)	≥96th	0.73 (0.34–1.57)	0.75 (0.35–1.62)	0.86 (0.20–3.68)	0.94 (0.22–4.03)	Fathers (n = 13 863)					Number died		400		132			HR (95% CI)		HR (95% CI)	Birth weight ^c					Continuous ^d					Linear	0.96 (0.86–1.06)	0.97 (0.88–1.07)	1.03 (0.87–1.23)	1.04 (0.88–1.24)	Categorical by percentile					0–5th	1.22 (0.81–1.84)	1.17 (0.79–1.77)	0.68 (0.27–1.68)	0.66 (0.26–1.63)	6–25th	1.04 (0.80–1.34)	1.01 (0.78–1.30)	1.03 (0.66–1.60)	0.99 (0.63–1.53)	26–75th	1.00	1.00	1.00	1.00	76–95th	0.88 (0.67–1.16)	0.89 (0.67–1.17)	1.00 (0.64–1.58)	1.01 (0.64–1.58)	≥96th	1.01 (0.65–1.59)	0.99 (0.63–1.56)	0.84 (0.37–1.95)	0.82 (0.35–1.88)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: The cohort was created by linking data from the Swedish Multigenerational Register, Medical Birth Registry, Hospital Discharge Register and Cause of Death Register on members of families originating from a cohort of 14 193 live births in the Uppsala University Hospital, Sweden, during 1915–29, of whom 12 168 were alive and residents of Sweden in 1947. Selective loss to follow up: Of the total number of 36 637 biological grandchildren (G3) of the UBCoS cohort, we excluded 7792 (21.3%) children who were born before 1973 (when the Swedish Medical Birth Registry was established) and who thus did not have data on size at birth. Of the 28 845 biological grandchildren born in the period 1973–2002, we excluded an additional 643 (2.2%) who were twins, 129 (0.4%) who had missing data on size at birth or length of gestation in the Medical Birth Register and 62 (0.2 %) who were born at <30 completed weeks of gestation. Identification confounders and correction in analysis: Adjusted for age, period and parent's education and parity. Funding:
	All-cause mortality		Circulatory disease mortality																																																																																																																																					
	Model 1 ^a	Model 2 ^b	Model 1 ^a	Model 2 ^b																																																																																																																																				
Mothers (n = 14 129)																																																																																																																																								
Number died		184		49																																																																																																																																				
		HR (95% CI)		HR (95% CI)																																																																																																																																				
Birth weight ^c																																																																																																																																								
Continuous ^d																																																																																																																																								
Linear	0.88 (0.76–1.00)	0.89 (0.77–1.02)	0.73 (0.55–0.97)	0.74 (0.56–0.99)																																																																																																																																				
Categorical by percentile																																																																																																																																								
0–5th	1.82 (1.07–3.11)	1.77 (1.03–3.02)	2.68 (1.08–6.64)	2.58 (1.04–6.41)																																																																																																																																				
6–25th	1.10 (0.75–1.60)	1.11 (0.76–1.62)	1.42 (0.71–2.82)	1.43 (0.72–2.85)																																																																																																																																				
26–75th	1.00	1.00	1.00	1.00																																																																																																																																				
76–95th	1.01 (0.68–1.49)	1.03 (0.69–1.52)	0.72 (0.29–1.79)	0.73 (0.30–1.81)																																																																																																																																				
≥96th	0.73 (0.34–1.57)	0.75 (0.35–1.62)	0.86 (0.20–3.68)	0.94 (0.22–4.03)																																																																																																																																				
Fathers (n = 13 863)																																																																																																																																								
Number died		400		132																																																																																																																																				
		HR (95% CI)		HR (95% CI)																																																																																																																																				
Birth weight ^c																																																																																																																																								
Continuous ^d																																																																																																																																								
Linear	0.96 (0.86–1.06)	0.97 (0.88–1.07)	1.03 (0.87–1.23)	1.04 (0.88–1.24)																																																																																																																																				
Categorical by percentile																																																																																																																																								
0–5th	1.22 (0.81–1.84)	1.17 (0.79–1.77)	0.68 (0.27–1.68)	0.66 (0.26–1.63)																																																																																																																																				
6–25th	1.04 (0.80–1.34)	1.01 (0.78–1.30)	1.03 (0.66–1.60)	0.99 (0.63–1.53)																																																																																																																																				
26–75th	1.00	1.00	1.00	1.00																																																																																																																																				
76–95th	0.88 (0.67–1.16)	0.89 (0.67–1.17)	1.00 (0.64–1.58)	1.01 (0.64–1.58)																																																																																																																																				
≥96th	1.01 (0.65–1.59)	0.99 (0.63–1.56)	0.84 (0.37–1.95)	0.82 (0.35–1.88)																																																																																																																																				

							The UBCoS and UBCoS Multigen study has received grants from the UK Medical Research Council, the Swedish Research Council and the Swedish Council for Working Life and Social Research. I.K. is currently funded by the Swedish Council for Working Life and Social Research.																																																																																																																																																
Manten 2007	Design Case-control study N total = 112	Aim of the study To investigate if women with a history of preeclampsia or IUGR exhibit more risk factors for cardiovascular disease than do women with previous uneventful pregnancies. Inclusion criteria - <i>Study population:</i> women with a history of early-onset preeclampsia or IUGR, necessitating delivery before 34 weeks of pregnancy at the University Medical Center Utrecht, The Netherlands. - <i>Controls:</i> women with a history of uncomplicated pregnancy with normal course and outcome Exclusion criteria	Intervention SGA (<p5) and delivery because of signs of fetal distress before 34 wk of gestation. N = 59 PE N = 256	Controls Uncomplicated pregnancy N = 53	Primary outcomes: blood pressure, body mass index, concentrations of cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and lipoprotein (a), and insulin resistance. Secondary outcomes: Follow up: NA	Primary outcomes: Table 1: Baseline characteristics and obstetrical outcome of the three study groups. <table><tr><th>Characteristic</th><th>Controls</th><th>Preeclampsia</th><th>IUGR</th></tr><tr><td>Patients (n)</td><td>53</td><td>256</td><td>59</td></tr><tr><td>Age (years)</td><td>33 (4)</td><td>31 (4)*</td><td>32 (4)</td></tr><tr><td>Months after delivery</td><td>5.8 (3.7)</td><td>9.8 (15.1)</td><td>9.3 (12.2)</td></tr><tr><td>Parity:</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> primiparous (n (%))</td><td>31 (58%)</td><td>203 (79%)</td><td>33 (56%)</td></tr><tr><td> multiparous (n (%))</td><td>22 (42%)</td><td>53 (21%)</td><td>26 (44%)</td></tr><tr><td>Gestational age at delivery (days)</td><td>283 (10)</td><td>217 (28)*</td><td>210 (37)*</td></tr><tr><td>Birth weight (g)</td><td>3635 (462)</td><td>1316 (774)*</td><td>972 (763)*</td></tr><tr><td>IUGR (n (%))</td><td>0 (0%)</td><td>155 (61%)</td><td>59 (100%)</td></tr><tr><td>HELLP-syndrome (n (%))</td><td>0 (0%)</td><td>163 (64%)</td><td>0 (0%)</td></tr></table> Data are expressed as means (SD). *Statistically significant difference (p < 0.05) from the control group. Table 2: Traditional risk factors for cardiovascular disease for the three study groups as measured > 3 months after the index pregnancy. <table><tr><th>Characteristic</th><th>Controls</th><th>Preeclampsia</th><th>IUGR</th></tr><tr><td>Patients (n)</td><td>53</td><td>256</td><td>59</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure (mm Hg)</td><td>116 (14)</td><td>127 (12)*</td><td>124 (11)</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure (mm Hg)</td><td>75 (7)</td><td>84 (9)*</td><td>79 (9)</td></tr><tr><td>Chronic hypertension (n (%))</td><td>0 (0%)</td><td>56 (22%)*</td><td>5 (8%)</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)</td><td>23 (3)</td><td>26 (6)*</td><td>25 (5)</td></tr><tr><td>Smoking (n(%))</td><td>20 (38%)</td><td>80 (31%)</td><td>27 (46%)</td></tr></table> Data are expressed as means (SD). *Statistically significant difference (p < 0.05) from the control group. Table 3: Biochemical risk factors for cardiovascular disease for the three study groups as measured > 3 months after the index pregnancy. <table><tr><th>Parameter</th><th>Controls</th><th>Preeclampsia</th><th>IUGR</th></tr><tr><td>Patients (n)</td><td>53</td><td>256</td><td>59</td></tr><tr><td>Cholesterol (mmol/L)</td><td>4.7 (0.8)</td><td>5.2 (0.9)*</td><td>5.3 (0.9)*</td></tr><tr><td>HDL-Cholesterol (mmol/L)</td><td>1.37 (0.34)</td><td>1.37 (0.32)</td><td>1.38 (0.40)</td></tr><tr><td>Triglycerides (mmol/L)</td><td>1.04 (0.44-6.78)</td><td>1.21 (0.45-8.12)*</td><td>1.17 (0.48-3.77)</td></tr><tr><td>HOMA score</td><td>1.87 (1.02-6.13)</td><td>2.40 (0.91-21.03)*</td><td>2.14 (1.02-6.60)</td></tr><tr><td>Lp(a) (mg/L)</td><td>210 (20-1499)</td><td>167 (4-3288)</td><td>212 (10-1940)</td></tr><tr><td>Lp(a) > 300 mg/L (%)</td><td>35</td><td>32</td><td>33</td></tr></table> Data are expressed as means (SD or range). *Statistically significant difference (p < 0.05) from the control group. Table 4: Cardiovascular risk factors for the three study groups after exclusion of women with the potential confounders smoking, chronic hypertension or a BMI > 30. <table><tr><th>Parameter</th><th>Controls</th><th>Preeclampsia</th><th>IUGR</th></tr><tr><td>Patients (n)</td><td>32</td><td>97</td><td>20</td></tr><tr><td>Systolic blood pressure (mm Hg)</td><td>118 (16)</td><td>127 (13)*</td><td>125 (11)</td></tr><tr><td>Diastolic blood pressure (mm Hg)</td><td>74 (8)</td><td>84 (9)*</td><td>79 (8)</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²)</td><td>22 (3)</td><td>24 (3)*</td><td>23 (3)</td></tr><tr><td>Cholesterol (mmol/L)</td><td>4.7 (0.8)</td><td>5.2 (1.0)*</td><td>5.1 (0.8)</td></tr><tr><td>HDL-Cholesterol (mmol/L)</td><td>1.47 (0.31)</td><td>1.46 (0.37)</td><td>1.53 (0.34)</td></tr><tr><td>Triglycerides (mmol/L)</td><td>0.88 (0.44-2.63)</td><td>1.09 (0.45-5.89)*</td><td>0.89 (0.48-2.14)</td></tr><tr><td>HOMA score</td><td>1.81 (1.08-5.13)</td><td>2.10 (0.91-10)</td><td>1.87 (1.02-5.37)</td></tr><tr><td>Lp(a) (mg/L)</td><td>195 (20-1450)</td><td>178 (7-2692)</td><td>237 (25-1940)</td></tr></table> Data are expressed as means (SD or range). *Statistically significant difference (p < 0.05) from the control group. In the IUGR group there were 5 women (8%) with chronic hypertension of whom 4 (80%) required anti-hypertensive medication before pregnancy. Secondary outcomes: Subgroups of multiparous women with or without	Characteristic	Controls	Preeclampsia	IUGR	Patients (n)	53	256	59	Age (years)	33 (4)	31 (4)*	32 (4)	Months after delivery	5.8 (3.7)	9.8 (15.1)	9.3 (12.2)	Parity:				primiparous (n (%))	31 (58%)	203 (79%)	33 (56%)	multiparous (n (%))	22 (42%)	53 (21%)	26 (44%)	Gestational age at delivery (days)	283 (10)	217 (28)*	210 (37)*	Birth weight (g)	3635 (462)	1316 (774)*	972 (763)*	IUGR (n (%))	0 (0%)	155 (61%)	59 (100%)	HELLP-syndrome (n (%))	0 (0%)	163 (64%)	0 (0%)	Characteristic	Controls	Preeclampsia	IUGR	Patients (n)	53	256	59	Systolic blood pressure (mm Hg)	116 (14)	127 (12)*	124 (11)	Diastolic blood pressure (mm Hg)	75 (7)	84 (9)*	79 (9)	Chronic hypertension (n (%))	0 (0%)	56 (22%)*	5 (8%)	BMI (kg/m ²)	23 (3)	26 (6)*	25 (5)	Smoking (n(%))	20 (38%)	80 (31%)	27 (46%)	Parameter	Controls	Preeclampsia	IUGR	Patients (n)	53	256	59	Cholesterol (mmol/L)	4.7 (0.8)	5.2 (0.9)*	5.3 (0.9)*	HDL-Cholesterol (mmol/L)	1.37 (0.34)	1.37 (0.32)	1.38 (0.40)	Triglycerides (mmol/L)	1.04 (0.44-6.78)	1.21 (0.45-8.12)*	1.17 (0.48-3.77)	HOMA score	1.87 (1.02-6.13)	2.40 (0.91-21.03)*	2.14 (1.02-6.60)	Lp(a) (mg/L)	210 (20-1499)	167 (4-3288)	212 (10-1940)	Lp(a) > 300 mg/L (%)	35	32	33	Parameter	Controls	Preeclampsia	IUGR	Patients (n)	32	97	20	Systolic blood pressure (mm Hg)	118 (16)	127 (13)*	125 (11)	Diastolic blood pressure (mm Hg)	74 (8)	84 (9)*	79 (8)	BMI (kg/m ²)	22 (3)	24 (3)*	23 (3)	Cholesterol (mmol/L)	4.7 (0.8)	5.2 (1.0)*	5.1 (0.8)	HDL-Cholesterol (mmol/L)	1.47 (0.31)	1.46 (0.37)	1.53 (0.34)	Triglycerides (mmol/L)	0.88 (0.44-2.63)	1.09 (0.45-5.89)*	0.89 (0.48-2.14)	HOMA score	1.81 (1.08-5.13)	2.10 (0.91-10)	1.87 (1.02-5.37)	Lp(a) (mg/L)	195 (20-1450)	178 (7-2692)	237 (25-1940)	Clearly defined groups: Yes, preeclampsia was defined as two repeated (4 hours apart) diastolic blood pressure measurements of 90 mm Hg or greater and the presence of proteinuria (≥300 mg/24 h), in the absence of urinary tract infection or renal disease, occurring after 20 weeks of gestation in a previously normotensive woman. In patients with chronic hypertension, preeclampsia was diagnosed when <i>de novo</i> proteinuria (≥300 mg/24 h) occurred in the second half of pregnancy. HELLP-syndrome was defined as a platelet count < 100 × 109/L, an amino aspartate transferase concentration > 70 U/L and a lactate dehydrogenase concentration > 600 U/L. IUGR was defined as a birth weight below the fifth percentile for the Dutch population, and a delivery because of signs of fetal distress before 34 weeks of gestation. Selection bias: Not expected, but control group is poorly defined, how were they recruited? Method of assessing the outcome appropriately: - women were studied at least 3 months after delivery, and after ending lactation. - All blood samples were drawn after an overnight fast Selective loss to follow up: Not applicable Identification confounders and correction in analysis: Yes, exclusion of women with fasting glucose concentrations ≥ 7.0 mmol/L
Characteristic	Controls	Preeclampsia	IUGR																																																																																																																																																				
Patients (n)	53	256	59																																																																																																																																																				
Age (years)	33 (4)	31 (4)*	32 (4)																																																																																																																																																				
Months after delivery	5.8 (3.7)	9.8 (15.1)	9.3 (12.2)																																																																																																																																																				
Parity:																																																																																																																																																							
primiparous (n (%))	31 (58%)	203 (79%)	33 (56%)																																																																																																																																																				
multiparous (n (%))	22 (42%)	53 (21%)	26 (44%)																																																																																																																																																				
Gestational age at delivery (days)	283 (10)	217 (28)*	210 (37)*																																																																																																																																																				
Birth weight (g)	3635 (462)	1316 (774)*	972 (763)*																																																																																																																																																				
IUGR (n (%))	0 (0%)	155 (61%)	59 (100%)																																																																																																																																																				
HELLP-syndrome (n (%))	0 (0%)	163 (64%)	0 (0%)																																																																																																																																																				
Characteristic	Controls	Preeclampsia	IUGR																																																																																																																																																				
Patients (n)	53	256	59																																																																																																																																																				
Systolic blood pressure (mm Hg)	116 (14)	127 (12)*	124 (11)																																																																																																																																																				
Diastolic blood pressure (mm Hg)	75 (7)	84 (9)*	79 (9)																																																																																																																																																				
Chronic hypertension (n (%))	0 (0%)	56 (22%)*	5 (8%)																																																																																																																																																				
BMI (kg/m ²)	23 (3)	26 (6)*	25 (5)																																																																																																																																																				
Smoking (n(%))	20 (38%)	80 (31%)	27 (46%)																																																																																																																																																				
Parameter	Controls	Preeclampsia	IUGR																																																																																																																																																				
Patients (n)	53	256	59																																																																																																																																																				
Cholesterol (mmol/L)	4.7 (0.8)	5.2 (0.9)*	5.3 (0.9)*																																																																																																																																																				
HDL-Cholesterol (mmol/L)	1.37 (0.34)	1.37 (0.32)	1.38 (0.40)																																																																																																																																																				
Triglycerides (mmol/L)	1.04 (0.44-6.78)	1.21 (0.45-8.12)*	1.17 (0.48-3.77)																																																																																																																																																				
HOMA score	1.87 (1.02-6.13)	2.40 (0.91-21.03)*	2.14 (1.02-6.60)																																																																																																																																																				
Lp(a) (mg/L)	210 (20-1499)	167 (4-3288)	212 (10-1940)																																																																																																																																																				
Lp(a) > 300 mg/L (%)	35	32	33																																																																																																																																																				
Parameter	Controls	Preeclampsia	IUGR																																																																																																																																																				
Patients (n)	32	97	20																																																																																																																																																				
Systolic blood pressure (mm Hg)	118 (16)	127 (13)*	125 (11)																																																																																																																																																				
Diastolic blood pressure (mm Hg)	74 (8)	84 (9)*	79 (8)																																																																																																																																																				
BMI (kg/m ²)	22 (3)	24 (3)*	23 (3)																																																																																																																																																				
Cholesterol (mmol/L)	4.7 (0.8)	5.2 (1.0)*	5.1 (0.8)																																																																																																																																																				
HDL-Cholesterol (mmol/L)	1.47 (0.31)	1.46 (0.37)	1.53 (0.34)																																																																																																																																																				
Triglycerides (mmol/L)	0.88 (0.44-2.63)	1.09 (0.45-5.89)*	0.89 (0.48-2.14)																																																																																																																																																				
HOMA score	1.81 (1.08-5.13)	2.10 (0.91-10)	1.87 (1.02-5.37)																																																																																																																																																				
Lp(a) (mg/L)	195 (20-1450)	178 (7-2692)	237 (25-1940)																																																																																																																																																				

						recurrent preeclampsia or IUGR was performed. Our group of women with a history of preeclampsia included 53 multiparous women, of which 18 had recurrent preeclampsia. In our group of women with a history of IUGR there were 26 multiparous women of which 11 had recurrent IUGR. Analysis of these data revealed only one statistically significant difference: a higher blood pressure in multiparous women with nonrecurrent preeclampsia compared with the multiparous controls NB: the preeclampsia group included women with or without the HELLP-syndrome and women with or without IUGR infants. Since analysis of the data for these different subgroups did not yield different results, all patients with preeclampsia were combined to one single preeclampsia group. - All women were of Caucasian origin.	Funding: Not reported
Mongraw 2010	Design Cohort study N = 14 403 Country USA	Aim of the study: This study prospectively investigates the contribution of pregnancy complications and other reproductive age risk factors on the risk of subsequent cardiovascular disease death. Inclusion criteria - women participating in the Child Health and Development Studies pregnancy cohort drawn from the Kaiser Permanente Health Plan in California with nonmissing parity and no previously diagnosed heart conditions Exclusion criteria - multiple birth pregnancies and pregnancies missing on parity. We also excluded all of the pregnancies that ended in abortion or fetal death before 20 weeks' gestation	Intervention IUGR (<p10) N = not applicable	Controls No PE and IUGR N = not applicable	Primary outcomes: CVD mortality Secondary outcomes: Follow up: 37 years	Primary outcomes:	Clearly defined groups: Proteinuria is defined as a reading of +1 (0.5% or 300 mg/24 hours) on a urine dipstick. PE is defined as either of the following occurring after 20 weeks of gestation: ≥ 2 blood pressure readings $\geq 140/90$ mm Hg and proteinuria or ≥ 2 systolic readings ≥ 140 mm Hg or ≥ 2 diastolic readings of ≥ 90 mm Hg and proteinuria. Preexisting hypertension was defined as ≥ 1 blood pressure reading of $\geq 140/90$ mm Hg before 20 weeks of pregnancy or doctor-diagnosed hypertension from the medical chart. Gestational hypertension was defined as +1 blood pressure reading of $\geq 140/90$ mm Hg that developed after the 20th week of pregnancy and not accompanied by proteinuria. Early onset PE was defined as onset of PE before 34 weeks of gestation. IUGR was defined as below the 10th percentile of $\bar{x}$ scores in birth weight by sex and gestational age for the CHDS distribution. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Cardiovascular disease death was

		and women with pre-existing heart conditions diagnosed before enrollment.				<table><tr><th colspan="6">Table 1. Unadjusted Rates of CVD Death by Baseline Characteristics and Reproductive Factors</th></tr><tr><th>Study Variable</th><th>Mean (SD)</th><th>Cases</th><th>Person-Years</th><th>Incidence Rate per 100 000</th><th>95% CI</th></tr><tr><td colspan="6">Maternal race*</td></tr><tr><td>White</td><td>...</td><td>146</td><td>266 796</td><td>54.72</td><td>46.21 to 64.35</td></tr><tr><td>Black</td><td>...</td><td>96</td><td>98 001</td><td>98.00</td><td>79.35 to 119.61</td></tr><tr><td>Latino/Hispanic</td><td>...</td><td>5</td><td>11 515</td><td>43.42</td><td>14.10 to 101.30</td></tr><tr><td>Asian</td><td>...</td><td>5</td><td>15 862</td><td>31.52</td><td>10.24 to 73.54</td></tr><tr><td>Other</td><td>...</td><td>10</td><td>10 751</td><td>93.01</td><td>44.61 to 170.99</td></tr><tr><td colspan="6">Maternal smoking*</td></tr><tr><td>Never</td><td>...</td><td>91</td><td>163 315</td><td>55.72</td><td>44.87 to 68.41</td></tr><tr><td>Previous</td><td>...</td><td>21</td><td>58 666</td><td>35.80</td><td>22.16 to 54.71</td></tr><tr><td>Current</td><td>...</td><td>117</td><td>121 481</td><td>96.31</td><td>79.66 to 115.42</td></tr><tr><td colspan="6">Parity (previous pregnancies)*</td></tr><tr><td>No previous pregnancy</td><td>...</td><td>56</td><td>157 822</td><td>35.48</td><td>26.80 to 46.08</td></tr><tr><td>1 previous pregnancy</td><td>...</td><td>41</td><td>96 398</td><td>42.53</td><td>30.52 to 57.70</td></tr><tr><td>≥2 previous pregnancies</td><td>...</td><td>169</td><td>153 906</td><td>109.81</td><td>93.88 to 127.66</td></tr><tr><td colspan="6">Maternal education*</td></tr><tr><td>Did not complete high school</td><td>...</td><td>162</td><td>291 506</td><td>55.57</td><td>47.35 to 64.82</td></tr><tr><td>Completed high school</td><td>...</td><td>72</td><td>60 167</td><td>119.67</td><td>93.64 to 150.68</td></tr><tr><td colspan="6">Annual family income, \$*</td></tr><tr><td><\$5000</td><td>...</td><td>29</td><td>52 251</td><td>55.50</td><td>37.17 to 79.70</td></tr><tr><td>\$5000 to \$9999</td><td>...</td><td>122</td><td>154 285</td><td>79.07</td><td>65.67 to 94.41</td></tr><tr><td>>\$9000</td><td>...</td><td>44</td><td>82 714</td><td>53.20</td><td>38.65 to 71.41</td></tr><tr><td colspan="6">Maternal age, y*</td></tr><tr><td>First quartile (<20)</td><td>19.88 (1.70)</td><td>34</td><td>110 623</td><td>30.74</td><td>21.29 to 42.95</td></tr><tr><td>Second quartile (20 to 26)</td><td>24.47 (1.13)</td><td>40</td><td>100 296</td><td>39.88</td><td>28.49 to 54.30</td></tr><tr><td>Third quartile (26 to 31)</td><td>28.78 (1.40)</td><td>53</td><td>95 865</td><td>55.29</td><td>41.42 to 72.31</td></tr><tr><td>Fourth quartile (≥31)</td><td>35.95 (3.18)</td><td>138</td><td>99 732</td><td>138.37</td><td>116.26 to 163.46</td></tr><tr><td colspan="6">Body mass index, kg/m²*</td></tr><tr><td>First quartile (<19.81)</td><td>18.66 (0.93)</td><td>29</td><td>77 788</td><td>37.28</td><td>24.97 to 53.54</td></tr><tr><td>Second quartile (19.82 to 21.29)</td><td>20.58 (0.41)</td><td>29</td><td>79 054</td><td>36.68</td><td>24.57 to 52.68</td></tr><tr><td>Third quartile (21.30 to 23.16)</td><td>22.11 (0.52)</td><td>35</td><td>74 153</td><td>47.20</td><td>32.88 to 65.64</td></tr><tr><td>Fourth quartile (≥23.16)</td><td>26.39 (3.41)</td><td>112</td><td>78 756</td><td>142.21</td><td>117.11 to 171.09</td></tr><tr><td colspan="6">Pre-existing hypertension†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>228</td><td>397 924</td><td>57.30</td><td>50.10 to 65.24</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>38</td><td>10 202</td><td>372.48</td><td>263.72 to 510.90</td></tr><tr><td colspan="6">Gestational hypertension†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>222</td><td>345 281</td><td>64.30</td><td>56.12 to 73.30</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>44</td><td>62 845</td><td>70.01</td><td>50.88 to 93.98</td></tr><tr><td colspan="6">IUGR infant†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>227</td><td>362 525</td><td>62.62</td><td>54.74 to 71.31</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>39</td><td>45 601</td><td>85.52</td><td>60.82 to 116.90</td></tr><tr><td colspan="6">Pre-existing diabetes mellitus†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>260</td><td>404 777</td><td>64.23</td><td>56.66 to 72.53</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>6</td><td>3280</td><td>182.93</td><td>67.16 to 397.72</td></tr><tr><td colspan="6">PE pregnancy†</td></tr><tr><td>Absent</td><td>...</td><td>242</td><td>394 596</td><td>61.33</td><td>53.85 to 69.56</td></tr><tr><td>Present</td><td>...</td><td>24</td><td>13 530</td><td>177.38</td><td>113.69 to 263.82</td></tr><tr><td colspan="6">Gestational timing of PE†</td></tr><tr><td>No PE</td><td>...</td><td>242</td><td>394 596</td><td>61.33</td><td>53.85 to 69.56</td></tr><tr><td>PE after 34 wk</td><td>...</td><td>17</td><td>11 999</td><td>141.68</td><td>82.55 to 226.74</td></tr><tr><td>PE by 34 wk</td><td>...</td><td>7</td><td>1531</td><td>457.22</td><td>184.02 to 939.76</td></tr></table> *Variables represent subject characteristics recorded at study enrollment and do not reflect changes over the follow-up period. †Variables were recorded as ever occurring in a CHDS observed pregnancy or never occurring in a CHDS observed pregnancy.	Table 1. Unadjusted Rates of CVD Death by Baseline Characteristics and Reproductive Factors						Study Variable	Mean (SD)	Cases	Person-Years	Incidence Rate per 100 000	95% CI	Maternal race*						White	...	146	266 796	54.72	46.21 to 64.35	Black	...	96	98 001	98.00	79.35 to 119.61	Latino/Hispanic	...	5	11 515	43.42	14.10 to 101.30	Asian	...	5	15 862	31.52	10.24 to 73.54	Other	...	10	10 751	93.01	44.61 to 170.99	Maternal smoking*						Never	...	91	163 315	55.72	44.87 to 68.41	Previous	...	21	58 666	35.80	22.16 to 54.71	Current	...	117	121 481	96.31	79.66 to 115.42	Parity (previous pregnancies)*						No previous pregnancy	...	56	157 822	35.48	26.80 to 46.08	1 previous pregnancy	...	41	96 398	42.53	30.52 to 57.70	≥2 previous pregnancies	...	169	153 906	109.81	93.88 to 127.66	Maternal education*						Did not complete high school	...	162	291 506	55.57	47.35 to 64.82	Completed high school	...	72	60 167	119.67	93.64 to 150.68	Annual family income, \$*						<\$5000	...	29	52 251	55.50	37.17 to 79.70	\$5000 to \$9999	...	122	154 285	79.07	65.67 to 94.41	>\$9000	...	44	82 714	53.20	38.65 to 71.41	Maternal age, y*						First quartile (<20)	19.88 (1.70)	34	110 623	30.74	21.29 to 42.95	Second quartile (20 to 26)	24.47 (1.13)	40	100 296	39.88	28.49 to 54.30	Third quartile (26 to 31)	28.78 (1.40)	53	95 865	55.29	41.42 to 72.31	Fourth quartile (≥31)	35.95 (3.18)	138	99 732	138.37	116.26 to 163.46	Body mass index, kg/m ² *						First quartile (<19.81)	18.66 (0.93)	29	77 788	37.28	24.97 to 53.54	Second quartile (19.82 to 21.29)	20.58 (0.41)	29	79 054	36.68	24.57 to 52.68	Third quartile (21.30 to 23.16)	22.11 (0.52)	35	74 153	47.20	32.88 to 65.64	Fourth quartile (≥23.16)	26.39 (3.41)	112	78 756	142.21	117.11 to 171.09	Pre-existing hypertension†						Absent	...	228	397 924	57.30	50.10 to 65.24	Present	...	38	10 202	372.48	263.72 to 510.90	Gestational hypertension†						Absent	...	222	345 281	64.30	56.12 to 73.30	Present	...	44	62 845	70.01	50.88 to 93.98	IUGR infant†						Absent	...	227	362 525	62.62	54.74 to 71.31	Present	...	39	45 601	85.52	60.82 to 116.90	Pre-existing diabetes mellitus†						Absent	...	260	404 777	64.23	56.66 to 72.53	Present	...	6	3280	182.93	67.16 to 397.72	PE pregnancy†						Absent	...	242	394 596	61.33	53.85 to 69.56	Present	...	24	13 530	177.38	113.69 to 263.82	Gestational timing of PE†						No PE	...	242	394 596	61.33	53.85 to 69.56	PE after 34 wk	...	17	11 999	141.68	82.55 to 226.74	PE by 34 wk	...	7	1531	457.22	184.02 to 939.76
Table 1. Unadjusted Rates of CVD Death by Baseline Characteristics and Reproductive Factors																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Study Variable	Mean (SD)	Cases	Person-Years	Incidence Rate per 100 000	95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Maternal race*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
White	...	146	266 796	54.72	46.21 to 64.35																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Black	...	96	98 001	98.00	79.35 to 119.61																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Latino/Hispanic	...	5	11 515	43.42	14.10 to 101.30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Asian	...	5	15 862	31.52	10.24 to 73.54																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Other	...	10	10 751	93.01	44.61 to 170.99																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Maternal smoking*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Never	...	91	163 315	55.72	44.87 to 68.41																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Previous	...	21	58 666	35.80	22.16 to 54.71																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Current	...	117	121 481	96.31	79.66 to 115.42																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Parity (previous pregnancies)*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
No previous pregnancy	...	56	157 822	35.48	26.80 to 46.08																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
1 previous pregnancy	...	41	96 398	42.53	30.52 to 57.70																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
≥2 previous pregnancies	...	169	153 906	109.81	93.88 to 127.66																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Maternal education*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Did not complete high school	...	162	291 506	55.57	47.35 to 64.82																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Completed high school	...	72	60 167	119.67	93.64 to 150.68																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Annual family income, \$*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<\$5000	...	29	52 251	55.50	37.17 to 79.70																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
\$5000 to \$9999	...	122	154 285	79.07	65.67 to 94.41																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
>\$9000	...	44	82 714	53.20	38.65 to 71.41																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Maternal age, y*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
First quartile (<20)	19.88 (1.70)	34	110 623	30.74	21.29 to 42.95																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Second quartile (20 to 26)	24.47 (1.13)	40	100 296	39.88	28.49 to 54.30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Third quartile (26 to 31)	28.78 (1.40)	53	95 865	55.29	41.42 to 72.31																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Fourth quartile (≥31)	35.95 (3.18)	138	99 732	138.37	116.26 to 163.46																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Body mass index, kg/m ² *																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
First quartile (<19.81)	18.66 (0.93)	29	77 788	37.28	24.97 to 53.54																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Second quartile (19.82 to 21.29)	20.58 (0.41)	29	79 054	36.68	24.57 to 52.68																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Third quartile (21.30 to 23.16)	22.11 (0.52)	35	74 153	47.20	32.88 to 65.64																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Fourth quartile (≥23.16)	26.39 (3.41)	112	78 756	142.21	117.11 to 171.09																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Pre-existing hypertension†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Absent	...	228	397 924	57.30	50.10 to 65.24																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Present	...	38	10 202	372.48	263.72 to 510.90																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Gestational hypertension†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Absent	...	222	345 281	64.30	56.12 to 73.30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Present	...	44	62 845	70.01	50.88 to 93.98																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
IUGR infant†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Absent	...	227	362 525	62.62	54.74 to 71.31																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Present	...	39	45 601	85.52	60.82 to 116.90																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Pre-existing diabetes mellitus†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Absent	...	260	404 777	64.23	56.66 to 72.53																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Present	...	6	3280	182.93	67.16 to 397.72																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE pregnancy†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Absent	...	242	394 596	61.33	53.85 to 69.56																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Present	...	24	13 530	177.38	113.69 to 263.82																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Gestational timing of PE†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
No PE	...	242	394 596	61.33	53.85 to 69.56																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE after 34 wk	...	17	11 999	141.68	82.55 to 226.74																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
PE by 34 wk	...	7	1531	457.22	184.02 to 939.76																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									

determined by linkage with the California Department of Vital Statistics. CVD death, including the following: 420.1 for ICD-7; 410 and 412 for ICD-8; 410, 411, 414, and 429 for ICD-9, and I21 to I25 for ICD-10.

Selective loss to follow up:
Not included in analysis

Identification confounders and correction in analysis:
Yes, not well described (The full model was constructed using all of the variables of interest that were either independently significant and/or confounders to the 10% level after mutual adjustment)

Funding:
This project was made possible by funding from the National Institutes of Health (grant N01 DK63422).

						<table><tr><th colspan="4">Table 2. Associations of Pregnancy Conditions With CVD Death</th></tr><tr><th>Model No.</th><th>Variable*</th><th>Hazard Ratio</th><th>95% CI</th></tr><tr><td colspan="4">Univariate†</td></tr><tr><td>1</td><td>Ever had a PE pregnancy</td><td>2.73</td><td>1.78 to 4.18</td></tr><tr><td>2</td><td>Ever had an IUGR child</td><td>1.44</td><td>1.03 to 2.03</td></tr><tr><td>3</td><td>Ever had pre-existing hypertension</td><td>6.17</td><td>4.34 to 8.77</td></tr><tr><td>4</td><td>Age at enrollment, y</td><td>1.11</td><td>1.09 to 1.13</td></tr><tr><td>5</td><td>Body mass index at enrollment, kg/m²</td><td>1.16</td><td>1.13 to 1.19</td></tr><tr><td>6</td><td>Current smoking at enrollment</td><td>1.31</td><td>1.14 to 1.51</td></tr><tr><td colspan="4">Multivariate</td></tr><tr><td>7‡</td><td>Ever had a PE pregnancy</td><td>2.14</td><td>1.29 to 3.57</td></tr><tr><td></td><td>Ever had an IUGR child</td><td>1.68</td><td>1.12 to 2.52</td></tr><tr><td></td><td>Ever had pre-existing hypertension</td><td>2.20</td><td>1.36 to 3.57</td></tr><tr><td></td><td>Age at enrollment, y</td><td>1.10</td><td>1.07 to 1.12</td></tr><tr><td></td><td>Body mass index at enrollment, kg/m²</td><td>1.14</td><td>1.11 to 1.17</td></tr><tr><td></td><td>Current smoking at enrollment</td><td>1.55</td><td>1.31 to 1.82</td></tr></table> *Variables beginning "Ever had" were recorded as ever occurring in a CHDS observed pregnancy or never occurring in a CHDS observed pregnancy. †Univariate models are unadjusted and may be based on different sample sizes because of missing values (age: n=14 170; body mass index: n=10 828; current smoking: n=11 697; all others: n=14 320). ‡Full model contains variables that were either independently significant and/or confounders to the 10% level after mutual adjustment. The full model includes 9491 women.	Table 2. Associations of Pregnancy Conditions With CVD Death				Model No.	Variable*	Hazard Ratio	95% CI	Univariate†				1	Ever had a PE pregnancy	2.73	1.78 to 4.18	2	Ever had an IUGR child	1.44	1.03 to 2.03	3	Ever had pre-existing hypertension	6.17	4.34 to 8.77	4	Age at enrollment, y	1.11	1.09 to 1.13	5	Body mass index at enrollment, kg/m ²	1.16	1.13 to 1.19	6	Current smoking at enrollment	1.31	1.14 to 1.51	Multivariate				7‡	Ever had a PE pregnancy	2.14	1.29 to 3.57		Ever had an IUGR child	1.68	1.12 to 2.52		Ever had pre-existing hypertension	2.20	1.36 to 3.57		Age at enrollment, y	1.10	1.07 to 1.12		Body mass index at enrollment, kg/m ²	1.14	1.11 to 1.17		Current smoking at enrollment	1.55	1.31 to 1.82	
Table 2. Associations of Pregnancy Conditions With CVD Death																																																																							
Model No.	Variable*	Hazard Ratio	95% CI																																																																				
Univariate†																																																																							
1	Ever had a PE pregnancy	2.73	1.78 to 4.18																																																																				
2	Ever had an IUGR child	1.44	1.03 to 2.03																																																																				
3	Ever had pre-existing hypertension	6.17	4.34 to 8.77																																																																				
4	Age at enrollment, y	1.11	1.09 to 1.13																																																																				
5	Body mass index at enrollment, kg/m ²	1.16	1.13 to 1.19																																																																				
6	Current smoking at enrollment	1.31	1.14 to 1.51																																																																				
Multivariate																																																																							
7‡	Ever had a PE pregnancy	2.14	1.29 to 3.57																																																																				
	Ever had an IUGR child	1.68	1.12 to 2.52																																																																				
	Ever had pre-existing hypertension	2.20	1.36 to 3.57																																																																				
	Age at enrollment, y	1.10	1.07 to 1.12																																																																				
	Body mass index at enrollment, kg/m ²	1.14	1.11 to 1.17																																																																				
	Current smoking at enrollment	1.55	1.31 to 1.82																																																																				
Nilsson, 2009	Design Retrospective cohort (population based) N total = 1.4 million mothers and 2.7 million children.	Aim of the study To investigate the risk of small for gestational age (SGA) births in relation to maternal history of cardiovascular disease (CVD) across two generations and additionally to analyse maternal CVD risk based on number of SGA offspring. Inclusion criteria - 1973 – 2004 Exclusion criteria	Intervention SGA: birth weight 2 SD below mean 1 x SGA N = 69 893 2 x SGA N = 5658 ≥3 x SGA N = 504	Controls No SGA offspring N = 1 345 374	Primary outcomes: - risk of being SGA in relation to maternal total CVD Secondary outcomes: - the risk of maternal CVD based on number of SGA births. Follow up: Mean of 20 yrs	Primary outcomes: - There were 10 436 fatal and non-fatal cardiovascular events registered during the study period. - When no family history of CVD in mothers was used as the reference category, we found an overall HR of 1.11 (95% CI 1.09–1.13) of being SGA in female offspring for a positive maternal history of CVD. The highest risk was found in daughters when both the mother and the grandmother had a history of CVD (HR 1.32, 95% CI 1.24–1.39). The corresponding HR for SGA birth in male offspring was 1.12 (95% CI 1.09–1.14) for a positive maternal history of CVD, and 1.43 (95% CI 1.35–1.51) for CVD in two generations Secondary outcomes: When ‘no SGA offspring’ was used as the reference category,	Clearly defined groups: Yes Selection bias: No Method of assessing the outcome appropriately: Database contains information on all pregnancies, prenatal care and births in Sweden between 1973 and 2004. This register covers 99% of all births in Sweden since 1973 and includes prospectively collected information about complications during pregnancy and delivery. ICD codes: for fatal or non-fatal CVD and coronary heart disease (CHD) from the start of the respective registers on a national basis: CVD: ICD-9, 390–459, ICD-10, I00–I99; CHD: ICD-9, 410–414, ICD-10, I20–I25.																																																																

						an increased number of CHD events was seen in mothers in relation to the number of offspring born SGA. A stepwise increase in risk was seen for increasing number of SGA offspring (one: HR 1.93, 95% CI 1.76–2.12; two: HR 2.60, 95% CI 1.99–3.39; and three or more: HR 4.27, 95% CI 2.13–8.54; Table 3). <table><caption>Table 3 Hazard ratios of CVD and CHD events for women (n = 1 421 429) in relation to number of their SGA offspring</caption><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Population</th><th colspan="3">CVD</th><th colspan="3">CHD</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>HR</th><th>95% CI</th><th>n</th><th>HR</th><th>95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>No SGA</td><td>1 345 374</td><td>94.7</td><td>48 106</td><td>Reference</td><td></td><td>4481</td><td>Reference</td><td></td></tr><tr><td>One SGA</td><td>69 893</td><td>4.9</td><td>3766</td><td>1.41</td><td>1.36–1.46</td><td>517</td><td>1.93</td><td>1.76–2.12</td></tr><tr><td>Two SGA</td><td>5658</td><td>0.4</td><td>387</td><td>1.74</td><td>1.58–1.93</td><td>58</td><td>2.60</td><td>1.99–3.39</td></tr><tr><td>Three or more SGA</td><td>504</td><td>0.04</td><td>37</td><td>1.86</td><td>1.35–2.57</td><td>8</td><td>4.27</td><td>2.13–8.54</td></tr></tbody></table> HR = hazard ratio; CI = confidence interval; SGA = small for gestational age; CVD = cardiovascular disease; CHD = coronary heart disease.		Population		CVD			CHD			n	%	n	HR	95% CI	n	HR	95% CI	No SGA	1 345 374	94.7	48 106	Reference		4481	Reference		One SGA	69 893	4.9	3766	1.41	1.36–1.46	517	1.93	1.76–2.12	Two SGA	5658	0.4	387	1.74	1.58–1.93	58	2.60	1.99–3.39	Three or more SGA	504	0.04	37	1.86	1.35–2.57	8	4.27	2.13–8.54	Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: socioeconomic status (occupation), education level, age, time period and region of residence within Sweden Funding: This work was supported by a grant to Jan Sundquist from the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), 1R01HD052848-01, and grants to Jan and Kristina Sundquist from the Swedish Research Council (2008-3110 and 2008-2638), the Swedish Council for Working Life and Social Research (2006-0386, 2007-1754 and 2007–1962), the Swedish Research Council Formas (2006-4255-6596-99 and 2007-1352) and ALF project grant, Stockholm, Sweden.																																																																																																																																					
	Population		CVD			CHD																																																																																																																																																																																											
	n	%	n	HR	95% CI	n	HR	95% CI																																																																																																																																																																																									
No SGA	1 345 374	94.7	48 106	Reference		4481	Reference																																																																																																																																																																																										
One SGA	69 893	4.9	3766	1.41	1.36–1.46	517	1.93	1.76–2.12																																																																																																																																																																																									
Two SGA	5658	0.4	387	1.74	1.58–1.93	58	2.60	1.99–3.39																																																																																																																																																																																									
Three or more SGA	504	0.04	37	1.86	1.35–2.57	8	4.27	2.13–8.54																																																																																																																																																																																									
Wikstrom 2005	Design Cohort study N total = 403 550	Aim of the study to investigate whether the risk of developing ischaemic heart disease (IHD) later in life increases with severity and recurrence of gestational hypertensive disease. Inclusion criteria - Women giving birth to their first child in Sweden, 1973–1982 Exclusion criteria - Women with diabetes mellitus or essential hypertension	Intervention Only SGA (<-2SD) N = 12 432 Hypertensive disease N = 20 469	Controls Uncomplicated pregnancy N = 347 870	Primary outcomes: Fatal or non-fatal IHD Secondary outcomes: Follow up: follow up was restricted to the period 1987–2001. The first admission to hospital with IHD as the main diagnosis, or death with IHD as the underlying cause, was designated the event. Mean follow-up for SGA: 182,348 person-years	Primary outcomes: <table><caption>Table 1. Baseline characteristics of para-1 cohort</caption><thead><tr><th></th><th>No.</th><th>%</th><th>IHD (n)</th><th>Person-years (PY)</th><th>IHD/10000 PY</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age 1987 (years)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>15–24</td><td>4328</td><td>1</td><td>3</td><td>63 828</td><td>0.5</td></tr><tr><td>25–34</td><td>199 474</td><td>49</td><td>698</td><td>2 950 428</td><td>2.4</td></tr><tr><td>35–44</td><td>186 045</td><td>46</td><td>1823</td><td>2 545 936</td><td>5.5</td></tr><tr><td>45–54</td><td>13 472</td><td>3</td><td>335</td><td>195 885</td><td>17.1</td></tr><tr><td>55–64</td><td>231</td><td>0.1</td><td>20</td><td>3247</td><td>61.6</td></tr><tr><td>Hypertensive disease</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>No hypertension</td><td>383 081</td><td>95</td><td>2306</td><td>5 658 019</td><td>4.1</td></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>7936</td><td>2</td><td>97</td><td>118 723</td><td>8.3</td></tr><tr><td>Mild pre-eclampsia</td><td>9718</td><td>2</td><td>123</td><td>143 336</td><td>8.6</td></tr><tr><td>Severe pre-eclampsia</td><td>3815</td><td>0.7</td><td>53</td><td>41 345</td><td>12.8</td></tr><tr><td>SGA</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>No</td><td>383 379</td><td>95</td><td>2321</td><td>5 666 332</td><td>4.1</td></tr><tr><td>Yes</td><td>17 011</td><td>4</td><td>233</td><td>240 609</td><td>9.3</td></tr><tr><td>Missing</td><td>2940</td><td>0.7</td><td>25</td><td>42 987</td><td>5.8</td></tr><tr><td>Gestational age</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>22–32 weeks</td><td>4133</td><td>1</td><td>53</td><td>66 712</td><td>8.7</td></tr><tr><td>33–36 weeks</td><td>113 164</td><td>4</td><td>176</td><td>207 265</td><td>6.6</td></tr><tr><td>37–41 weeks</td><td>335 639</td><td>78</td><td>2010</td><td>4 661 817</td><td>4.3</td></tr><tr><td>42–45 weeks</td><td>63 252</td><td>16</td><td>121</td><td>933 089</td><td>3.4</td></tr><tr><td>Missing</td><td>2362</td><td>0.6</td><td>19</td><td>34 540</td><td>5.5</td></tr><tr><td>Socio-economic level</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Unskilled manual</td><td>63 980</td><td>16</td><td>873</td><td>939 523</td><td>6.1</td></tr><tr><td>Skilled labour</td><td>61 699</td><td>15</td><td>415</td><td>911 608</td><td>4.6</td></tr><tr><td>Non-manual, low</td><td>62 784</td><td>16</td><td>395</td><td>930 002</td><td>4.2</td></tr><tr><td>Non-manual, intermediate</td><td>95 591</td><td>24</td><td>518</td><td>1 417 272</td><td>3.7</td></tr><tr><td>Non-manual, high</td><td>78 304</td><td>19</td><td>393</td><td>1 157 724</td><td>3.4</td></tr><tr><td>Farmers and self-employed</td><td>36 160</td><td>9</td><td>201</td><td>335 094</td><td>3.8</td></tr><tr><td>Others</td><td>3072</td><td>1</td><td>84</td><td>67 289</td><td>12.5</td></tr><tr><td>Total</td><td>403 550</td><td>100.0</td><td>2379</td><td>5 959 425</td><td>4.3</td></tr></tbody></table>		No.	%	IHD (n)	Person-years (PY)	IHD/10000 PY	Age 1987 (years)						15–24	4328	1	3	63 828	0.5	25–34	199 474	49	698	2 950 428	2.4	35–44	186 045	46	1823	2 545 936	5.5	45–54	13 472	3	335	195 885	17.1	55–64	231	0.1	20	3247	61.6	Hypertensive disease						No hypertension	383 081	95	2306	5 658 019	4.1	Gestational hypertension	7936	2	97	118 723	8.3	Mild pre-eclampsia	9718	2	123	143 336	8.6	Severe pre-eclampsia	3815	0.7	53	41 345	12.8	SGA						No	383 379	95	2321	5 666 332	4.1	Yes	17 011	4	233	240 609	9.3	Missing	2940	0.7	25	42 987	5.8	Gestational age						22–32 weeks	4133	1	53	66 712	8.7	33–36 weeks	113 164	4	176	207 265	6.6	37–41 weeks	335 639	78	2010	4 661 817	4.3	42–45 weeks	63 252	16	121	933 089	3.4	Missing	2362	0.6	19	34 540	5.5	Socio-economic level						Unskilled manual	63 980	16	873	939 523	6.1	Skilled labour	61 699	15	415	911 608	4.6	Non-manual, low	62 784	16	395	930 002	4.2	Non-manual, intermediate	95 591	24	518	1 417 272	3.7	Non-manual, high	78 304	19	393	1 157 724	3.4	Farmers and self-employed	36 160	9	201	335 094	3.8	Others	3072	1	84	67 289	12.5	Total	403 550	100.0	2379	5 959 425	4.3	Clearly defined groups: Yes, pre-eclampsia was defined as a rise in blood pressure ($\geq 140/90$) combined with proteinuria (≥ 300 mg/24 hours). Severe pre-eclampsia was defined as pre-eclampsia with either a diastolic blood pressure of at least 110 mmHg, or proteinuria of at least 5 g/24 hours, or both. Gestational hypertension was defined as a rise in blood pressure ($\geq 140/90$) occurring after 20 weeks of gestation without proteinuria. preterm delivery was defined as occurring before 37 weeks of gestation. SGA was defined as birthweight <2 SDs below the mean birthweight for gestational age. Selection bias: Not expected Method of assessing the outcome appropriately: Information from the Swedish Medical Birth Register, for the period 1973–1982,
	No.	%	IHD (n)	Person-years (PY)	IHD/10000 PY																																																																																																																																																																																												
Age 1987 (years)																																																																																																																																																																																																	
15–24	4328	1	3	63 828	0.5																																																																																																																																																																																												
25–34	199 474	49	698	2 950 428	2.4																																																																																																																																																																																												
35–44	186 045	46	1823	2 545 936	5.5																																																																																																																																																																																												
45–54	13 472	3	335	195 885	17.1																																																																																																																																																																																												
55–64	231	0.1	20	3247	61.6																																																																																																																																																																																												
Hypertensive disease																																																																																																																																																																																																	
No hypertension	383 081	95	2306	5 658 019	4.1																																																																																																																																																																																												
Gestational hypertension	7936	2	97	118 723	8.3																																																																																																																																																																																												
Mild pre-eclampsia	9718	2	123	143 336	8.6																																																																																																																																																																																												
Severe pre-eclampsia	3815	0.7	53	41 345	12.8																																																																																																																																																																																												
SGA																																																																																																																																																																																																	
No	383 379	95	2321	5 666 332	4.1																																																																																																																																																																																												
Yes	17 011	4	233	240 609	9.3																																																																																																																																																																																												
Missing	2940	0.7	25	42 987	5.8																																																																																																																																																																																												
Gestational age																																																																																																																																																																																																	
22–32 weeks	4133	1	53	66 712	8.7																																																																																																																																																																																												
33–36 weeks	113 164	4	176	207 265	6.6																																																																																																																																																																																												
37–41 weeks	335 639	78	2010	4 661 817	4.3																																																																																																																																																																																												
42–45 weeks	63 252	16	121	933 089	3.4																																																																																																																																																																																												
Missing	2362	0.6	19	34 540	5.5																																																																																																																																																																																												
Socio-economic level																																																																																																																																																																																																	
Unskilled manual	63 980	16	873	939 523	6.1																																																																																																																																																																																												
Skilled labour	61 699	15	415	911 608	4.6																																																																																																																																																																																												
Non-manual, low	62 784	16	395	930 002	4.2																																																																																																																																																																																												
Non-manual, intermediate	95 591	24	518	1 417 272	3.7																																																																																																																																																																																												
Non-manual, high	78 304	19	393	1 157 724	3.4																																																																																																																																																																																												
Farmers and self-employed	36 160	9	201	335 094	3.8																																																																																																																																																																																												
Others	3072	1	84	67 289	12.5																																																																																																																																																																																												
Total	403 550	100.0	2379	5 959 425	4.3																																																																																																																																																																																												

					Table 2. IRR (95% CI) of being hospitalised for, or dying from, IHD 1987–2001 in women with hypertensive disease during their first pregnancy compared with non-hypertensive women. <table><tr><th>Pregnancy complication</th><th>IRR</th><th>Adjusted IRR*</th></tr><tr><td>Gestational hypertension</td><td>2.0 (1.7–2.5)</td><td>1.6 (1.3–2.0)</td></tr><tr><td>Mild pre-eclampsia</td><td>2.1 (1.8–2.5)</td><td>1.9 (1.6–2.2)</td></tr><tr><td>Severe pre-eclampsia</td><td>3.1 (2.4–4.1)</td><td>2.8 (2.2–3.7)</td></tr></table> * Adjusted for maternal age, socio-economic level and category of hospital in which the first child was born. Table 3. Hypertensive disease, preterm delivery and SGA in the para-1 cohort. <table><tr><th>Pregnancy complication</th><th>No.</th><th>IHD</th><th>Person-years (PY)</th><th>IHD/10000 PY</th></tr><tr><td>Gestational hypertension (only)</td><td>16,604</td><td>183</td><td>244,786</td><td>7.5</td></tr><tr><td>Prematurity (only)</td><td>17,860</td><td>145</td><td>262,937</td><td>5.5</td></tr><tr><td>SGA (only)</td><td>12,432</td><td>150</td><td>182,348</td><td>8.2</td></tr><tr><td>Gestational hypertension*</td><td>20,298</td><td>270</td><td>298,925</td><td>9.0</td></tr><tr><td>Prematurity*</td><td>22,118</td><td>226</td><td>325,402</td><td>6.9</td></tr><tr><td>SGA*</td><td>17,031</td><td>233</td><td>249,905</td><td>9.3</td></tr><tr><td>All three complications</td><td>863</td><td>17</td><td>12,689</td><td>13.4</td></tr><tr><td>No complications</td><td>347,870</td><td>1959</td><td>5,140,629</td><td>3.8</td></tr><tr><td>Missing</td><td>2940</td><td>25</td><td>42,987</td><td>5.8</td></tr></table> * And one more complication. Table 4. IRR (95% CI) of hospitalisation for, or death from, IHD when the pregnancy was complicated by either hypertensive disease, preterm delivery, SGA or all three complications. <table><tr><th>Pregnancy complication</th><th>Adjusted IRR*</th></tr><tr><td>Hypertensive disease</td><td>1.7 (1.5–2.0)</td></tr><tr><td>Preterm delivery</td><td>1.3 (1.1–1.5)</td></tr><tr><td>SGA</td><td>1.8 (1.6–2.3)</td></tr><tr><td>All three complications</td><td>2.6 (1.8–4.7)</td></tr></table> * Adjusted for maternal age, socio-economic level and category of hospital in which the first child was born. Secondary outcomes:	Pregnancy complication	IRR	Adjusted IRR*	Gestational hypertension	2.0 (1.7–2.5)	1.6 (1.3–2.0)	Mild pre-eclampsia	2.1 (1.8–2.5)	1.9 (1.6–2.2)	Severe pre-eclampsia	3.1 (2.4–4.1)	2.8 (2.2–3.7)	Pregnancy complication	No.	IHD	Person-years (PY)	IHD/10000 PY	Gestational hypertension (only)	16,604	183	244,786	7.5	Prematurity (only)	17,860	145	262,937	5.5	SGA (only)	12,432	150	182,348	8.2	Gestational hypertension*	20,298	270	298,925	9.0	Prematurity*	22,118	226	325,402	6.9	SGA*	17,031	233	249,905	9.3	All three complications	863	17	12,689	13.4	No complications	347,870	1959	5,140,629	3.8	Missing	2940	25	42,987	5.8	Pregnancy complication	Adjusted IRR*	Hypertensive disease	1.7 (1.5–2.0)	Preterm delivery	1.3 (1.1–1.5)	SGA	1.8 (1.6–2.3)	All three complications	2.6 (1.8–4.7)	was used to define the study population. Complications during pregnancy and delivery are classified according to the Swedish version of the International Classification of Diseases (ICD) Selective loss to follow up: Before 1987, 0.35% of the para-1 cohort had died and 2.8% had emigrated Identification confounders and correction in analysis: They considered age, hospital at delivery and socioeconomic status to be possible confounders. Funding: Not reported
Pregnancy complication	IRR	Adjusted IRR*																																																																												
Gestational hypertension	2.0 (1.7–2.5)	1.6 (1.3–2.0)																																																																												
Mild pre-eclampsia	2.1 (1.8–2.5)	1.9 (1.6–2.2)																																																																												
Severe pre-eclampsia	3.1 (2.4–4.1)	2.8 (2.2–3.7)																																																																												
Pregnancy complication	No.	IHD	Person-years (PY)	IHD/10000 PY																																																																										
Gestational hypertension (only)	16,604	183	244,786	7.5																																																																										
Prematurity (only)	17,860	145	262,937	5.5																																																																										
SGA (only)	12,432	150	182,348	8.2																																																																										
Gestational hypertension*	20,298	270	298,925	9.0																																																																										
Prematurity*	22,118	226	325,402	6.9																																																																										
SGA*	17,031	233	249,905	9.3																																																																										
All three complications	863	17	12,689	13.4																																																																										
No complications	347,870	1959	5,140,629	3.8																																																																										
Missing	2940	25	42,987	5.8																																																																										
Pregnancy complication	Adjusted IRR*																																																																													
Hypertensive disease	1.7 (1.5–2.0)																																																																													
Preterm delivery	1.3 (1.1–1.5)																																																																													
SGA	1.8 (1.6–2.3)																																																																													
All three complications	2.6 (1.8–4.7)																																																																													

Bijlage 7. Patiëntenparticipatie – focusgroepverslagen

7.1 Verslag patiëntenfocusgroep ‘pre-eclampsie’

In dit document worden de aandachtspunten die volgden uit het focusgroepsgesprek van 13 december 2012 uitgelicht.

Doel van het focusgroepsgesprek

Vanuit het patiëntenperspectief inzichtelijk maken hoe de nazorg aan vrouwen, die een hypertensieve aandoening tijdens de zwangerschap hebben gehad, patiënt gericht kan.

Deelnemers aan het focusgroepsgesprek

In samenwerking met de Stichting HELLP-syndroom, een patiëntenvereniging specifiek voor deze doelgroep, en werkgroepleden, werden deelnemers benaderd en geselecteerd. Er namen in totaal 7 vrouwen deel, waarbij de periode na de doorgemaakte pre-eclampsie varieerde van anderhalf tot 35 jaar.

De gespreksstructuur

Het gesprek werd gestructureerd door chronologisch het zorgproces door te spreken volgens een vast stramien: periode in het ziekenhuis, nazorg in het eerste jaar en nazorg op lange termijn. De belangrijkste aandachtspunten worden in dit verslag uitgelicht, gegroepeerd naar bovenstaande zorgmomenten.

Algemene punten voor verbetering van het multidisciplinaire zorgproces

Periode in het ziekenhuis

1. Informatievoorziening in de periode dat de deelnemers opgenomen lagen in het ziekenhuis met een hypertensieve aandoening, inclusief kraambed.
 - a) De ervaringen in de verschillende ziekenhuizen wisselden sterk, sommige deelnemers werden continu goed geïnformeerd over de stand van zaken, terwijl één deelnemer er pas bij de zes weekse controle achterkwam dat ze een ernstige pre-eclampsie had. Iedereen geeft aan dat eerlijkheid gewaardeerd wordt.

- b) Een deelnemster geeft aan dat nazorg al begint tijdens de opname. Als men daar minder steken laat vallen, dan heb je een betere nazorg.
 - c) Er wordt echter ook aangegeven dat de informatie die gegeven wordt, vaak niet opgeslagen wordt, aangezien ze op dat moment voornamelijk zijn gefocust op hun kind en niet op hun eigen gezondheid. Dit komt pas in een later stadium, maar hier dient wel rekening mee gehouden te worden door de hulpverleners.
2. Een terugkomende klacht is dat zo snel de baby geboren is, er geen aandacht meer is voor de moeder, ongeacht haar ziektebeeld. Tevens wordt de man vaak vergeten, terwijl het voor hem ook heel heftig is. Het is erg belangrijk om hem er ook bij te betrekken.
 3. De opvang door de afdeling neonatologie werd door allen als prettig ervaren, aangezien er goed geluisterd werd en er naar oplossingen werd gezocht.
 4. Er wordt geopperd om de ontslag brief niet alleen naar de huisarts te sturen, maar ook naar het consultatiebureau en bedrijfsarts, zodat er meer awareness en begrip is voor klachten die samenhangen met een doorgemaakte hypertensieve aandoening in de zwangerschap. Over het consultatiebureau is overigens niet iedereen het eens.
 5. In de ontslagbrief moet meer aandacht komen voor de overdracht aan de huisarts, zodat de nazorg voor de vrouwen een stuk beter is.

Nazorg in het eerste jaar

6. De deelnemers geven aan erg onzeker te zijn na een doorgemaakte pre-eclampsie. Niet alleen laat je eigen lichaam je in de steek en duurt het lang voordat je weer op de been bent. Ook staan op internet beangstigende ervaringsverhalen van andere vrouwen.
7. Alles huisartsen hebben een brief ontvangen over het verloop van de zwangerschap en bevalling. Bij een enkeling kwam de huisarts langs in het kraambed. Het contact bestond verder uit nog eenmalig de bloeddruk meten, maar verder was er geen follow-up.

8. Controle 6 weken postpartum bij gynaecoloog
- a) Bij de meeste deelneemster is er onvoldoende informatie gegeven over de langdurige gevolgen van een ernstige pre-eclampsie. Wat kunnen de vrouwen zowel lichamelijk als geestelijk verwachten? Veel gehoorde klachten zijn concentratiestoornissen, geheugenverlies en vermoeidheid. Het merendeel geeft aan niet meer op het oude niveau terug te kunnen komen.
 - b) Naonderzoek (bijvoorbeeld Prius in Nijmegen en Maastricht) is niet aangeboden aan iedereen.
 - c) Naast de standaard controle, 6 weken postpartum, is er ook behoefte aan een gesprek op een later tijdstip. Dit initiatief moet ook van de zorgverlener komen, aangezien veel vrouwen het allemaal zelf willen oplossen en zichzelf niet op de eerste plaats zetten.
 - d) Men is unaniem over de toegevoegde waarden van de Stichting HELPP- syndroom, aangezien ze daar veel informatie vandaan halen, bijvoorbeeld over hart- en vaatziekten op latere leeftijd. Ze zouden hier graag bij ontslag of bij de controle 6 weken postpartum over geïnformeerd worden. Dit zou ook in een patiëntenfolder aan bod kunnen komen.
9. Er is een duidelijke behoefte aan een patiëntenfolder/naslagboekje over het traject na een doorgemaakte pre-eclampsie. Niet alleen over de klachten die kunnen voorkomen, maar ook tot wie je je kan wenden bij welk probleem. Deze patiëntenfolder kan eventueel ook gebruikt worden bij overleg met de bedrijfsarts. Zo'n patiëntenfolder kan zowel in boekvorm als op een website.
10. De vraag is wie in de nazorg een centrale rol moeten spelen, hierover zijn de meningen verdeeld. Een enkeling vindt de gynaecoloog de aangewezen persoon, aangezien diegene vaker te maken heeft met dit soort patiënten. Terwijl een ander juist de huisarts noemt, maar niet iedereen heeft een even goede band met haar huisarts. Ook wordt medisch maatschappelijk werk als mogelijkheid genoemd. Het was niet voor iedereen bekend dat het mogelijk is om na ontslag uit het ziekenhuis alsnog contact op te nemen met maatschappelijk werk. Zij kunnen mogelijk ook nazorg groepen organiseren, zodat lotgenoten met elkaar in contact komen. Hier is ook duidelijk behoefte aan. Tot slot wordt het consultatiebureau geopperd als belangrijke schakel tussen de verschillende disciplines, maar er komt ook naar voren dat daar minder expertise is betreft de gezondheid van moeders.

11. Er wordt meer begrip verwacht van de huisarts en gynaecoloog voor de klachten waarmee de deelnemers te kampen hebben. Ook zouden ze, indien noodzakelijk, een juiste doorverwijzing krijgen naar bijvoorbeeld een diëtiste, fysiotherapeut, oogarts, neuroloog etc. Op dit moment is er weinig begrip voor hun klachten, dit in tegenstelling tot oncologie patiënten. Voor hen is er een uitgebreid nazorgtraject.
12. Eén deelnemer wordt regelmatig gezien op een gecombineerd spreekuur met een gynaecoloog en internist. Er is dan niet alleen aandacht voor lichamelijke klachten, maar ook op het emotionele vlak. Zij is hier erg over te spreken.
13. Door meerdere deelnemers wordt aangegeven dat ze het erg fijn zouden vinden om nog eens een rondleiding te krijgen door het ziekenhuis en verloskunde centrum om hetgeen er gebeurd is beter te kunnen verwerken.
14. Ervaren wordt dat er weinig begrip is in de omgeving t.a.v. aanhoudende klachten zoals vermoeidheid en concentratieproblemen. Ze lopen hier tegen aan in hun vrienden- en familiekring, maar ook op het werk. De ziekte heeft een erg lange nasleep. Meerder deelnemers hebben een burn-out gekregen.
15. Er komt met name naar voren dat de deelnemers gehoord willen worden. En dat er een gestructureerde manier van nazorg georganiseerd moet worden, waarin duidelijke informatie gegeven wordt en er indien nodig doorverwezen wordt.

Nazorg lange termijn

16. De deelnemers willen graag een duidelijk nazorg traject Wanneer dienen ze voor te komen, op welke klachten moeten ze letten, welke testen moeten uitgevoerd worden. Deze verantwoordelijkheid moet bij de huisarts komen te liggen en niet bij henzelf.
17. Ze zouden graag een advies op maat krijgen. Bijvoorbeeld leefstijl- en sportadviezen/begeleiding of gespreksgroepen. Hier dient zo vroeg mogelijk mee begonnen te worden, zodat vrouwen sneller in het arbeidstraject komen.

18. De meesten van de deelnemers voelen zich best gezond. Hier moet in de richtlijn wel rekening mee gehouden worden, want het is iets heel anders als je gaat werken vanuit de motivatie dat je ziek bent dan wanneer je gezond ben. Het uitgangspunt moet gezondheidsbevordering zijn.

7.2 Verslag patiëntenfocusgroep PCOS

In dit document worden de aandachtspunten die volgden uit het focusgroepsgesprek van 1 juli 2013 uitgelicht.

Doel van het focusgroepsgesprek

Vanuit het patiëntenperspectief inzichtelijk maken hoe de zorg aan vrouwen met het polycysteus ovarium syndroom (PCOS) patiënt gericht kan.

Deelnemers aan het focusgroepsgesprek

Er bestaat tot dusver geen patiëntenvereniging specifiek voor deze doelgroep. Voor het organiseren van de focusgroep werden deelnemers daarom benaderd en geselecteerd door werkgroepleden. Er namen in totaal 7 vrouwen deel.

De gespreksstructuur

Het gesprek werd gestructureerd door chronologisch het zorgproces door te spreken volgens een vast stramien: stellen van diagnose, behandeling, voorlichting, nazorg en toekomst. De belangrijkste aandachtspunten worden in dit verslag uitgelicht, gegroepeerd naar bovenstaande zorgmomenten.

Algemene punten voor verbetering van het multidisciplinaire zorgproces

Diagnose

1. De diagnose PCOS werd niet altijd tijdig gesteld ondanks dat er sprake was van klachten.
2. Klachten die met name genoemd werden, zijn: overberharing, acné, onregelmatig en/of weinig tot niet menstrueren en een onvervulde kinderwens.
3. De diagnose werd meestal gesteld door een gynaecoloog, maar een enkele keer door bijvoorbeeld een dermatoloog die geconsulteerd werd in verband met overberharing, waarna een verwijzing naar de gynaecoloog volgde.

4. De ervaring van de meeste deelnemster was dat door de huisarts weinig gesproken wordt over de menstruatie, waardoor de diagnose PCOS pas laat gesteld werd. Sommige gynaecologen gaven ook niet veel uitleg over PCOS nadat ze de diagnose gesteld hadden.
5. Ook al is de frequentie en regelmaat van de menstruatie te beschouwen als afwijkend, toch wordt dit vaak als normaal beschouwd. Dit kan komen doordat vrouwelijke familieleden hetzelfde menstruatiepatroon hebben (gehad) of dat men ervan uitgaat dat met het ouder worden de menstruatie vanzelf regelmatig wordt.
6. Vrouwen met PCOS hebben vaker een eetstoornis en last van stemmingswisselingen.
7. Voor de meeste deelnemsters was het een opluchting dat de klachten die zij hadden, verklaarbaar waren.

Behandeling

8. Alle deelnemsters kregen 'de pil' (orale anticonceptiva) voorgeschreven. Ook kregen zij leefstijladviezen: gezond eten en sporten om af te vallen.
9. Een enkele deelnemster kreeg het advies van de huisarts of internist om te stoppen met 'de pil' aangezien ze last hadden van depressieve gevoelens. Bij deze hulpverleners was echter niet bekend dat 'de pil' niet als anticonceptiemiddel voorgeschreven werd, maar in verband met PCOS.
10. Eén deelnemster is verwezen naar een diëtiste, maar aangezien zij een normale voedselintake had, kon de diëtiste weinig voor haar betekenen.
11. De meeste deelnemsters zijn goed op gewicht, maar kennen vrouwen met PCOS die ondanks veel sporten en een dieet, toch aankomen in gewicht.
12. Bij kinderwens werd meestal ovulatie inductie toegepast en werd vaak uitgelegd dat overgewicht de uitkomsten nadelig kon beïnvloeden.

Voorlichting

13. Er zou meer bekendheid bij huisartsen en andere specialisten moeten komen over PCOS. De ervaring van enkele deelnemsters is dat hun huisarts onjuiste informatie geeft, zoals dat het helemaal niet erg is als je niet ongesteld wordt, dat scheelt alleen maar 'gezeik'.
14. De deelnemsters van deze focusgroep ervaren PCOS als verzamelbak van veel symptomen, waarin ze zichzelf niet altijd even goed herkennen, aangezien ze vaak maar één of twee symptomen hebben.

15. De meningen wisselen over het zelf halen of aangeboden krijgen van informatie. Het liefst willen de deelnemers zelf bepalen wanneer ze over een bepaald onderwerp meer willen weten afhankelijk van de fase in hun leven, zoals bij een kinderwens.
16. Er is weinig Nederlandstalige informatie over dit onderwerp, ondanks dat er een NVOG patiëntenfolder is. Deze vinden de deelnemers echter te beknopt.
17. Informatie zouden ze het liefst aangeboden krijgen via internet. Ook zou een mail waarin staat dat er nieuwe informatie beschikbaar is, gewaardeerd worden.
18. De meeste deelnemers hebben geen behoefte aan lotgenotencontact, maar zouden het wel fijn vinden als er een patiëntenvereniging zou bestaan die zou dienen als informatiepunt. Je kan dan als patiënt zelf bepalen of je behoefte hebt aan lotgenoten contact of als je naar een informatieavond wilt gaan of lotgenotencontact waarin je kan delen als gewoon inhoudelijke informatieve avonden. Voorkeur om dit van het ziekenhuis uit te laten gaan.
19. Een andere vorm van informatievoorziening, zou een soort van chatbox zijn, waarin de patiënt vragen kan stellen aan de hulpverlener. Dan is het niet noodzakelijk om een afspraak te hebben op de poli en kunnen ze sneller antwoord krijgen als ze een vraag hebben.
20. Aan de meesten is wel verteld dat er een hogere kans bestaat op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, maar er is niet diep op in gegaan en het werd vaak tegelijk met de diagnose PCOS medegedeeld. Het zou beter zijn als hier op een later moment op terug gekomen wordt.
21. Informatie moet veel meer uitgewisseld worden onder specialisten en huisartsen. Als een patiënt bijvoorbeeld al onder controle is bij een internist, dan hoeft diegene geen extra cardiovasculaire check meer te krijgen.
22. Een terugkerend item is het onderwerp 'zorg op maat'. De deelnemers willen niet alleen informatie die op dat moment belangrijk voor hen is, ook moet de hulpverlener zich aanpassen aan het intelligentieniveau van de patiënt.
23. De ervaring van de deelnemers is dat het bij PCOS vooral over een eventuele kinderwens gaat, daar richt de gezondheidszorg zich nu met name op. Ze hebben het idee dat PCOS pas van belang is als je zwanger wilt worden. Voor hun is het ook belangrijk om informatie te krijgen over PCOS als er geen kinderwens is. Wat betekent de diagnose PCOS dan voor je.
24. Ook informatie voor familie is belangrijk, zij maken zich vaak nog meer zorgen dan de patiënt zelf.

Nazorg

25. In principe hebben de deelnemers eens in de 2 jaar een controle bij de gynaecoloog. In de tussenperiode hebben ze regelmatig vragen, maar hiermee gaan ze niet naar de huisarts, want de deelnemers vinden dat die niet voldoende weten over PCOS. Een digitaal spreekuur zou een uitkomst zijn.

Toekomst

26. Alle deelnemers zijn zich bewust van het belang van een gezonde leefstijl.
27. Indien er bepaalde risicofactoren aanwezig zijn op het krijgen van hart- en vaatziekten, zoals een te hoog cholesterol, dan is er onder de deelnemers een wisselende bereidheid om te starten met medicatie. Dit is ook afhankelijk van hoe hoog het risico is op hart- en vaatziekten.
28. Risicocommunicatie is erg belangrijk, risico's zijn namelijk moeilijk in te schatten en te begrijpen. Daarom is het belangrijk dat de patiënt de risico's kan visualiseren door bijvoorbeeld kleuren toe te kennen aan de hoogte van een risico. Verder is het belangrijk om gezamenlijk tot een beslissing te komen.
29. De zorg rond hart- en vaatziekten risico moet bij voorkeur bij de internist komen te liggen. De gynaecoloog ziet deze vrouwen echter vroeg in hun leven en kan de regie over het verdere zorgpad voeren.

7.3 Verslag patiëntenfocusgroep POI

In dit document worden de aandachtspunten die volgden uit het focusgroepsgesprek van 2 juli 2013 uitgelicht.

Doel van het focusgroepsgesprek

Vanuit het patiëntenperspectief inzichtelijk maken hoe de zorg aan vrouwen met premature ovariële insufficiëntie (POI) patiënt gerichter kan.

Deelnemers aan het focusgroepsgesprek

Er bestaat tot dusver geen patiëntenvereniging specifiek voor deze doelgroep. Voor het organiseren van de focusgroep werden deelnemers daarom benaderd en geselecteerd door werkgroepleden. Er namen in totaal 7 vrouwen deel.

De gespreksstructuur

Het gesprek werd gestructureerd door chronologisch het zorgproces door te spreken volgens een vast stramien: stellen van diagnose, behandeling, voorlichting, nazorg en toekomst. De belangrijkste aandachtspunten worden in dit verslag uitgelicht, gegroepeerd naar bovenstaande zorgmomenten.

Algemene punten voor verbetering van het multidisciplinaire zorgproces

Diagnose

1. De diagnose POI werd meestal gesteld nadat de deelnemers zich meldden met de volgende klachten: ongewenste kinderloosheid of bij het opeens optreden van een onregelmatige menstruatie of nadat de menstruatie opeens gestopt was terwijl die voorheen normaal bleek te zijn geweest (dit laatste ook na het gebruik van orale anticonceptiva).
2. Ook waren er deelnemers die POI hebben ontwikkeld na chemotherapie. Zij kregen de mogelijkheid om eitjes in te laten vriezen, maar op jonge leeftijd is het erg moeilijk om deze beslissing te nemen aangezien er dan nog geen kindwens is.
3. De diagnose werd meestal gesteld door een gynaecoloog in een 2^e lijns centrum, maar ook een enkele keer door de huisarts. De diagnose werd vaak niet of slechts ten dele medegedeeld. Meestal werd patiënten verteld dat de gynaecoloog het zelf niet zo goed begreep. Soms werd gezegd dat de tot dan toe gedane bevindingen niet konden kloppen en om die reden werd patiënte verwezen naar de 3^e lijn. De deelnemers kregen het gevoel dat de arts zelf ook schrok van de uitslagen van het bloedonderzoek en ze kregen nauwelijks uitleg over oorzaken en de gevolgen van POI.
4. Eén deelnemer kreeg de diagnose te horen tijdens een telefonisch consult, dit heeft zij als zeer lomp ervaren.

5. Ze kregen allen een doorverwijzing naar een gynaecoloog in een 3^e lijns centrum. Een enkele deelnemer vraagt zich af of het ook mogelijk is om meteen doorgestuurd te worden naar een 3^e lijn centrum in plaats van eerst naar een 2^e lijns ziekenhuis. De ervaring is dat er meer expertise is in een 3^e lijns centrum.
6. De deelnemer waarderen een directe en eerlijke manier van communiceren.

Behandeling

7. De deelnemers gebruiken eventueel orale anticonceptiva gezien de kleine kans om toch zwanger te worden. Meestal echter gebruikte men een hormoonsubstitutie preparaat. Sommigen zijn nog wel behandeld voor hun kinderwens terwijl dat bij anderen niet zinvol werd geacht, zij hebben daarom die behandeling niet gehad. Er was een deelnemer die ondanks de slechte prognose toch behandeld werd en ook een kind kreeg, dat is echter wel de uitzondering op de regel. Hormoonsubstitutie werd ook gegeven om overgangsklachten te verminderen. Sommigen gebruikten ook homeopathische middelen. Een enkeling was gestopt of had geen medicatie. Daarnaast werd ook vaak leefstijladviezen gegeven.

Voorlichting

8. Met allen is er is over hart- en vaatziekten gesproken en over botontkalking. Vooral dat laatste is benadrukt.
9. Over het algemeen staat het onderwerp hart- en vaatziekten ver van de deelnemers af, er is hun vertelt dat pas na het 40^e levensjaar verdere controle volgen.
10. Wat betreft informatie over hart- en vaatziekten is het advies gegeven om te sporten. Door de bijkomende overgangsklachten kan het echter wel extra zwaar zijn. Er is behoefte aan meer begeleiding en informatie over hoe je dit het beste kan combineren.
11. Een deelnemer heeft de bloedsuitslagen mee naar huis gekregen. Dit heeft haar goed geholpen bij de acceptatie van de diagnose POI. Bij twijfel pakt ze de uitslagen erbij en realiseert ze zich dat de waarden afwijkend zijn.
12. Er is geen patiëntenvereniging voor vrouwen met POI, deelnemers zouden wel behoefte hebben aan meer informatie, zowel patiëntspecifieke uitslagen als algemene informatie. En ze zouden graag op de hoogte willen zijn van de laatste ontwikkelingen op het gebied van onderzoek. De meeste deelnemers zouden het fijn vinden als er een patiëntenvereniging zou bestaan die zou dienen als informatiepunt. Als patiënt kan je dan zelf bepalen of je behoefte hebt aan lotgenoten contact of naar een informatieavond wilt gaan.

13. Informatie zouden ze het liefst aangeboden krijgen via internet, maar dit zou ook in de vorm van een standaard informatiepakket kunnen. Deze informatie kan ook nuttig zijn voor mensen in de directe omgeving.
14. De meningen wisselen over het zelf halen of aangeboden krijgen van informatie. Het liefst willen de deelnemers zelf bepalen wanneer ze over een bepaald onderwerp meer willen weten afhankelijk van de fase in hun leven.

Nazorg

15. Eén deelnemers heeft positieve ervaring met de Mammacare verpleegkundige in het omgaan met stress in relatie tot overgangsklachten.
16. Niet aan iedereen is nazorg aangeboden bij een psycholoog of medisch maatschappelijk werk, maar deelnemers geven aan dat ze er gebruik van willen maken wanneer zij daar zelf behoefte aan hebben. Ze staan er wel positief tegenover, want het kan prettig zijn om met een onafhankelijk persoon te praten, waarbij je geen rekening hoeft te houden met de gevoelens van diegene.
17. Het wordt gewaardeerd als de polikliniek voor patiënten met POI gescheiden is van de zwangere poli.

Toekomst

18. De meeste deelnemers blijven tegen beter weten in toch hopen dat er misschien nog 'een verdwaald eitje' zit.
19. Als er iemand in de omgeving zwanger is of al kinderen heeft, kunnen de meeste deelnemers hier mee omgaan, maar ze blijven het er wel moeilijk mee hebben. Ieder heeft zijn eigen manier om hier mee om te gaan.
20. De mening over klachten die samenhangen met POI zijn wisselend. Sommigen hebben helemaal geen klachten, anderen noemen minder energie, concentratiestoornissen en verandering van het karakter als klachten die samenhangen met POI.

Deelnemers kunnen er goed met de omgeving over praten, ze merken dat er begrip is voor hun situatie, maar echt begrijpen doen ze het niet.