



## REVISIÓN

# Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables



Elena Ferriols<sup>a,\*</sup>, Carolina Rueda<sup>a</sup>, Rocío Gamero<sup>a</sup>, Mar Vidal<sup>a</sup>, Antonio Payá<sup>a,b</sup>, Ramón Carreras<sup>a,b</sup>, Juana A. Flores-le Roux<sup>c,d</sup> y Juan Pedro-Botet<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, i de Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>d</sup> Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 12 de febrero de 2015; aceptado el 14 de abril de 2015

Disponible en Internet el 15 de junio de 2015

### PALABRAS CLAVE

Gestación;  
Lípidos;  
Colesterol;  
Triglicéridos;  
Diabetes gestacional;  
Parto pretérmino;  
Preeclampsia

### KEYWORDS

Pregnancy;  
Lipids;  
Cholesterol;  
Triglycerides;  
Gestational diabetes;

**Resumen** Los lípidos juegan un importante papel durante la gestación, y en este periodo tienen lugar cambios importantes en el metabolismo lipoproteico. Durante el tercer trimestre del embarazo los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos se ven sustancialmente incrementados, volviendo a niveles normales tras el parto. Se han descrito asociaciones entre el aumento de la morbilidad durante el embarazo e incrementos excesivos de la concentración plasmática del colesterol y triglicéridos. Por dicho motivo hemos revisado la relación entre las alteraciones lipídicas, la preeclampsia, la diabetes gestacional y el parto pretérmino. El control metabólico global de la embarazada mejoraría los resultados obstétricos, y la detección de alteraciones supra fisiológicas del perfil lipídico debería clasificar el embarazo en un nivel de riesgo superior, lo que comportaría un control más estricto.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Relationship between lipid alterations during pregnancy and adverse pregnancy outcomes

**Abstract** Lipids play an important role during pregnancy, and in this period major changes occur in lipoprotein metabolism. During the third trimester plasma cholesterol and triglyceride levels are substantially increased, returning to normal after delivery. Described associations

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Eferrriols@parcdesalut.cat](mailto:Eferrriols@parcdesalut.cat) (E. Ferriols).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.04.003>

0214-9168/© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Preterm delivery;  
Preeclampsia

between increased morbidity during pregnancy and excessive increases in plasma cholesterol and triglycerides. For this reason we have reviewed the relationship between lipid alterations, preeclampsia, gestational diabetes and preterm birth. The overall metabolic control can improve pregnancy outcomes, and the assessment of supraphysiological changes in lipid profile will classify pregnancy risk at a higher level, which would entail a stricter control.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los lípidos juegan un papel importante en la gestación, y durante este periodo ocurren cambios complejos en el metabolismo lipoproteico. En la primera mitad del embarazo prevalece el metabolismo anabólico, incrementándose los depósitos de grasa, y en la fase final predomina el metabolismo catabólico, aumentando la resistencia a la insulina<sup>1</sup>. En la etapa anabólica la acumulación de grasa está mediada por la hiperfagia, que facilita el aporte exógeno, y por un incremento de la actividad lipoproteinlipasa, con el consiguiente aumento de los depósitos grasos<sup>2,3</sup>.

Aunque la gestación se caracteriza por una insulinoresistencia fisiológica, esta es mayor durante el tercer trimestre, por lo que en este periodo aumenta la lipólisis y disminuye la acumulación grasa. A pesar de la hiperinsulinemia, hay un incremento de la producción hepática de glucosa, prueba de la resistencia a la insulina característica de este estado. La glucemia basal va disminuyendo durante el transcurso de la gestación debido a varios factores, como el efecto dilucional, por el incremento del volumen plasmático; el paradójico balance insulina-glucosa de producción hepática-glucemia durante la gestación y, sobre todo en el tercer trimestre, al paso transplacentario y utilización fetoplacentaria<sup>1</sup>. En una gestante sana la sensibilidad a la insulina está reducida en un 10%, mientras que en la diabetes gestacional se encuentra reducida hasta en un 40%. Esta resistencia esta mediada por el lactógeno placentario, estrógenos, progesterona, prolactina, cortisol y factor de necrosis tumoral alfa<sup>1-3</sup>.

El colesterol es imprescindible para la formación de membranas, síntesis de esteroides y diferenciación celular, y es necesario para el desarrollo embrionario y fetal<sup>2-4</sup>. Aunque el feto es capaz de sintetizar su propio colesterol, existe también un aporte exógeno de colesterol de la circulación materna a través de la placenta. El colesterol materno juega un papel transcendental en su desarrollo, habiéndose relacionado la hipocolesterolemia materna durante el segundo trimestre de la gestación con fetos microcéfalos<sup>5</sup>, y la hiperlipidemia materna en el embarazo a un incremento de lesiones precursoras de arteriosclerosis en los fetos<sup>6</sup>.

La hiperlipidemia durante el embarazo es variable. En general, los niveles de los lípidos plasmáticos durante el primer y segundo trimestre son similares a los de la mujer no gestante<sup>7,8</sup>. Sin embargo, durante el tercer trimestre existen incrementos del 65% en colesterol total y fosfolípidos, los triglicéridos pueden triplicarse, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) duplicarse y la concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se

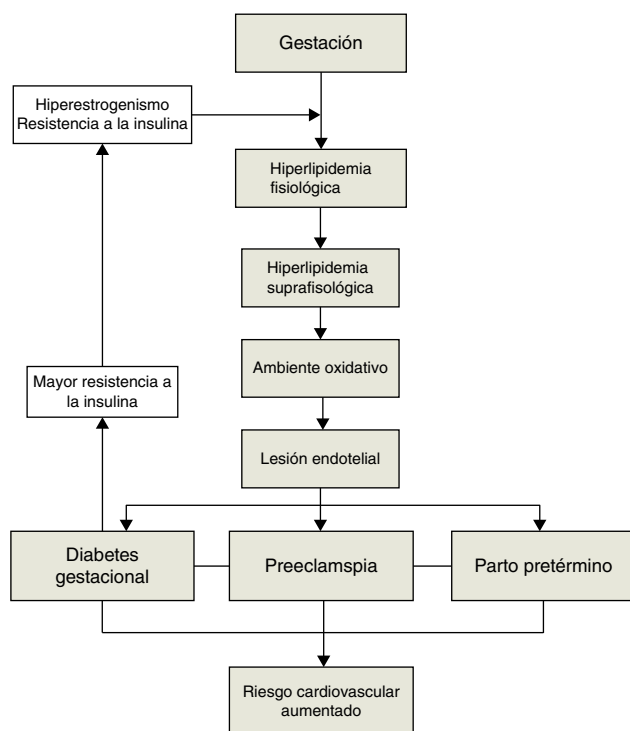
incrementa en menor medida<sup>7,9,10</sup>. Estos cambios son independientes de la edad, la dieta y la ganancia ponderal. Las alteraciones del perfil lipídico se restablecen después del parto en un tiempo variable, y el descenso hacia la normalización se ve acelerado si la lactancia es materna<sup>10</sup>, y enlentecido en los casos de dislipidemia familiar<sup>11</sup>. Se han referido aumentos suprafisiológicos y extremos en algunas gestantes, sobre todo en aquellas con niveles más altos de triglicéridos de los esperados al inicio de la gestación, asociados también a descenso hasta la basal más lento tras la gestación y a niveles más bajos de HDL previos a la gestación. Las concentraciones lipídicas extremas se han relacionado con la existencia de dislipidemias familiares<sup>4</sup>.

Existe una clara relación entre la diabetes gestacional, los estados hipertensivos de la gestación y el metabolismo lipídico. Del mismo modo se ha observado también relación con otra de las complicaciones con más relevancia clínica durante la gestación: el parto pretérmino (fig. 1). Por todo ello hemos considerado de interés revisar la relación entre las alteraciones lipídicas, la preeclampsia, la diabetes gestacional y el parto pretérmino.

## Lípidos y preeclampsia

La preeclampsia es una complicación médica del embarazo que ocurre en el 3 al 5% de las gestaciones. Se caracteriza por hipertensión arterial asociada a proteinuria > 300 mg/24 h a partir de las 20 semanas de gestación y se suele resolver a las 6 semanas del parto. Se acompaña de una considerable morbimortalidad maternofoetal y constituye en la actualidad la tercera causa de muerte materna, después de la hemorragia y la sepsis<sup>12</sup>. Puede progresar hacia la disfunción hepática, daño renal e incluso muerte materna, y alteraciones fetales como crecimiento intrauterino restringido, parto pretérmino y sus consecuencias en términos de prematuridad, como mayor probabilidad de muerte fetal anteparto y neonatal<sup>13</sup>.

En la tabla 1 se exponen los principales estudios sobre las alteraciones del metabolismo lipoproteico y/o riesgo cardiovascular en la preeclampsia. Se ha descrito un incremento del riesgo cardiovascular en aquellas mujeres con antecedente de preeclampsia comparadas con el resto de la población<sup>14-16</sup>. Esta asociación sugiere que la enfermedad cardiovascular y la preeclampsia compartirían mecanismos fisiopatológicos comunes como la disfunción endotelial, alteración también atribuida a otros factores de riesgo de la preeclampsia como la hipertensión arterial, la enfermedad renal y la diabetes mellitus<sup>17,18</sup>.



**Figura 1** Relación y mecanismos implicados entre la diabetes gestacional, la preeclampsia y el parto pretérmino con el incremento del riesgo cardiovascular.

No solo se ha descrito la dislipidemia como nexo entre la preeclampsia y la enfermedad cardiovascular<sup>18</sup>, sino que diversos estudios plantean también la asociación entre otros componentes del síndrome metabólico y el riesgo de preeclampsia, como la hipertensión arterial y el incremento de grasa visceral<sup>15,16,19</sup>.

De la dislipidemia observada en el embarazo, la hipertrigliceridemia se ha descrito como parte de la etiopatogenia y como predictor del riesgo de preeclampsia<sup>13,15,20-23</sup>. En este sentido, aunque los triglicéridos pueden estar elevados en las gestaciones normales, un incremento excesivo puede conducir a un entorno oxidativo con lesión endotelial y desarrollo consiguiente de preeclampsia<sup>18</sup>. Diversos estudios caso-control y de cohortes han hallado concentraciones de triglicéridos significativamente más elevadas en las gestantes preeclámpticas con respecto a las sanas<sup>16</sup>. Asimismo, se ha documentado que el número de casos de preeclampsia se incrementa de forma significativa a medida que aumenta la trigliceridemia<sup>18</sup>, cifrándose en estas condiciones un incremento del riesgo de 1,6 a 4,15 veces<sup>20,23</sup>. Es de destacar que la asociación de triglicéridos elevados (> 181 mg/dl) y concentraciones elevadas de LDL oxidado aumentaban el riesgo de preeclampsia en casi 9 veces (OR: 8,9; IC 95%: 3,1-26,2)<sup>21</sup>. Si bien en la mayoría de estos estudios las muestras sanguíneas se obtuvieron en el tercer trimestre del embarazo, también se han encontrado concentraciones de triglicéridos superiores en la preeclampsia, cuando estas se determinan antes de las 20 semanas de gestación<sup>18,23,24</sup>.

En contraposición a estos datos, un reciente estudio prospectivo<sup>25</sup> no mostró cambios significativos en los triglicéridos de 25 pacientes que desarrollaron preeclampsia

(muestras recogidas < 14 y > 28 semanas de gestación a 801 embarazadas).

La mayoría de los estudios no encuentran incremento de la incidencia de preeclampsia en relación con las concentraciones de colesterol total y cLDL. Tan solo un estudio en el que se analizaron 350 gestantes a las 16 semanas de gestación halló concentraciones plasmáticas de colesterol total superiores en preeclampsia ( $220,46 \pm 51,06$  mg/dl vs  $201,35 \pm 42,89$  mg/dl,  $p=0,023$ )<sup>23</sup>, y otro demostró un aumento de riesgo de preeclampsia 3,6 veces superior para concentraciones séricas de colesterol total > 205 mg/dl (OR: 3,60; IC 95%: 1,23-10,51)<sup>22</sup>. De forma paralela, se han descrito en estudios aislados concentraciones más elevadas de cLDL en las gestantes con preeclampsia<sup>14,26,27</sup>, e incremento del riesgo de preeclampsia de entre 2 y 3 veces para concentraciones elevadas de cLDL<sup>17,23</sup>.

Especial relevancia patogénica ha recibido la modificación oxidativa de las partículas LDL<sup>21</sup>, habiéndose descrito un aumento del riesgo de preeclampsia de casi 3 veces cuando los niveles de LDL oxidada eran superiores a 50 U/l. Este riesgo era todavía mayor si se conjugaban triglicéridos y LDL oxidada elevados OR: 8,9; IC 95%: 3,1-26,2, o si lo hacían niveles altos de LDL oxidada con niveles disminuidos de vitamina C (OR: 9,8; IC 95%: 3,0-32,2).

En referencia al cHDL, la mayor parte de los estudios señalan una tendencia a presentar niveles bajos en la eclampsia<sup>14,26-30</sup>, alcanzando significación estadística en solo uno de ellos<sup>16</sup>. En un estudio con gestantes colombianas se describió una odds ratio de 2,42 para el riesgo de preeclampsia en aquellas gestantes con cHDL < 1,24 mmol/l previo al parto (IC 95%: 1,53-3,84)<sup>19</sup>.

Aunque la determinación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) no se ha realizado en la mayoría de estudios clínicos, las gestaciones complicadas con preeclampsia presentan niveles aumentados de VLDL, y estos se correlacionaron positivamente con la proteinuria<sup>26,29,31</sup>.

## Diabetes gestacional

La diabetes gestacional es un estado hiperglucémico o de intolerancia a los hidratos de carbono que aparece por primera vez durante la gestación<sup>32</sup>. Es una de las complicaciones más comúnmente asociadas a la gestación, con una incidencia del 1 al 14%<sup>33,34</sup>. Implica un incremento del riesgo para desarrollar complicaciones obstétricas como la preeclampsia, el retraso de crecimiento intrauterino, la muerte fetal, la macrosomía y sus complicaciones, como la distocia de hombros, las hipoglucemias neonatales, el distrés respiratorio<sup>35</sup>. Además, las mujeres con historia previa de diabetes gestacional están más predispuestas a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y episodios cardiovasculares.

El incremento de la producción hepática de VLDL por el hiperestrogenismo, junto con el estado de insulinoresistencia característico del embarazo, son los principales mecanismos responsables de la hipertrigliceridemia durante la gestación. Esta situación fisiológica se ve a su vez exacerbada en casos de diabetes gestacional<sup>21,36-38</sup>. En la [tabla 2](#) se detallan los principales estudios que determinan las alteraciones del metabolismo lipídico en la diabetes gestacional y su posible impacto pronóstico.

**Tabla 1** Resumen de artículos revisados: asociación entre niveles lipídicos y diabetes gestacional

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal	Muestra	Diabetes gestacional	Edad gestacional	Principales resultados
Qiu, 2006 <sup>21</sup>	Caso-control	Determinar el tamaño de las partículas LDL en pacientes con DG y en un grupo control	201	105		Las mujeres con fenotipo de partículas LDL pequeñas tiene un riesgo aumentado de DG (OR: 4,9; IC 95%: 1,1-23,2) comparado con las mujeres con partículas LDL grandes
Wiznitzer, 2009 <sup>20</sup>	Descriptivo retrospectivo	Describir los cambios en el perfil lipídico en gestación con o sin PE y/o DG	9.911	638	12 meses pre y pos-gestación/gestación	Incremento del riesgo de PE o DG según nivel de TG previos a la gestación (7,2% si TG bajo, 19,8% si TG alto)
Sánchez-Vera, 2007 <sup>35</sup>	Caso-control	Determinar si las pacientes con DG tienen un mayor riesgo de presentar alteraciones en perfil lipídico y susceptibilidad de las partículas LDL a la oxidación	107	62	15-32 sg	Incremento de niveles plasmáticos de CT + TG en gestaciones con DG (presentes desde 15 sg, incluso antes de diagnóstico de DG) TG (mmol/l) grupo control: 15 sg: 0,8 ± 0,33; 24 sg: 1,2 ± 0,44; 32 sg 1,7 ± 0,65 TG Grupo DG: 15 sg: 1,14 ± 0,46; 24 sg; 1,6 ± 1,64; 2,1 ± 0,94 CT grupo control: 15 sg: 4,3 ± 1,32; 24 sg: 5 ± 1,55; 32 sg: 5,9 ± 1,65 CT Grupo DG: 15 sg: 5,2 ± 1,27; 24 sg: 5,8 ± 1,55; 7,2 ± 1,65 Susceptibilidad a la oxidación de LDL en gestaciones con DG
Schaefer-Graf, 2011 <sup>37</sup>	Caso-control	Analizar la contribución de la glucosa materna y del perfil lipídico en el metabolismo y crecimiento fetal	340	150		En gestaciones no complicadas, a diferencia de aquellas con DG, el perfil lipídico materno no ejerce influencia en el peso neonatal

Tabla 1 (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal	Muestra	Diabetes gestacional	Edad gestacional	Principales resultados
Enquobahrie, 2004 <sup>22</sup>	Cohortes-Prospectivo	Comprobar si las concentraciones de lípidos en sangre materna están elevadas en estadios precoces de la gestación en pacientes que desarrollarán DG	851	47	< 16 sg-parto	Incremento TG → Asociación positiva a riesgo DG. TG > 137 mg/dl OR: 3,5 de DG (IC 95%: 1,1-10,5) comparado con TG < 96 mg/dl. Incremento lineal del riesgo de DG con el incremento de TG (20 mg/dl más de TG RR 1,1 DG)
Khan, 2012 <sup>33</sup>	Caso-control	Determinar los cambios en el perfil lipídico y en los niveles de HbA1c en DG	200	103		HbA1c: significativamente más alta en DG que en controles. Colesterol total y TG significativamente elevados en pacientes con DG
Schaefer-Graf, 2008 <sup>42</sup>	Descriptivo prospectivo	Analizar la contribución de la glucemia y perfil lipídico maternos al metabolismo intrauterino y crecimiento fetal en pacientes con DG	150	150	3. <sup>er</sup> trimestre	TG + FFA se correlacionan con crecimiento fetal durante 3 T en gestantes con DG (r: 0,26, r: 0,28; respectivamente). No correlación de glucemia con crecimiento fetal
Emet, 2013 <sup>25</sup>	Longitudinal prospectivo	Determinar el efecto de cambios en perfil lípido materno durante gestación en relación al crecimiento y desarrollo fetal, pronóstico y complicaciones de la gestación	801	31	1. <sup>er</sup> -3. <sup>er</sup> trimestre	No correlación entre los cambios en perfil lipídico y la DG. No todos los resultados estadísticamente significativos
Dos Santos-Weiss, 2012 <sup>43</sup>	Caso-control	Determinar si logaritmo plasmático TG/HDL-colesterol (índice aterogénico del plasma) predice el riesgo de desarrollar DG en edades gestacionales precoces	576	288	4 períodos: 12-23 sg; 24-28 sg; 29-32 sg; > 32 sg	El índice aterogénico plasmático es un buen predictor para identificar mujeres embarazadas con bajo riesgo de DG, antes de las 24 sg (sensibilidad: 82,6%; especificidad: 83,4%)
Bowers, 2012 <sup>34</sup>	Prospectivo-cohortes	Determinar si la cantidad total, tipo y fuente del contenido graso de la dieta durante la gestación están relacionados con la DG	13.475	860		Dietas ricas en grasas de origen animal y colesterol durante la gestación están asociadas a un mayor riesgo de DG (RR: 1,88; IC 95% 1,36-2,60, y RR: 1,45; IC 95%: 1,11-1,89, respectivamente)

Tabla 1 (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal	Muestra	Diabetes gestacional	Edad gestacional	Principales resultados
Brisson, 2013 <sup>39</sup>	Cohortes-prospectivo	Analizar la asociación entre el índice de acumulación central de lípidos [(circunferencia cintura – 58] × TG) en edades gestacionales tempranas y alteraciones en la regulación de la glucosa o resistencia a la insulina en el 2.º trimestre	180		11-14sg/24-28sg	El índice de acumulación central de lípidos obtenido en el 1.º trimestre es un buen predictor de estados de resistencia a la insulina entre gestantes sin historia previa de DG
Son, 2010 <sup>36</sup>	Retrospectivo	Evaluar la contribución de los lípidos maternos en la predicción de los recién nacidos grandes para edad gestacional en gestantes DG	104	104	24-32sg	Niveles de TG maternos significativamente mayores en madres de RN grandes para edad gestacional. Ausencia de correlación del peso RN con la glucemia, colesterol total o HDL

CT: colesterol total; DG: diabetes gestacional; FFA: ácidos grasos libres; Hb1ac: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PE: preeclampsia; sg: semanas de gestación; RN: recién nacido; R: riesgo; RR: riesgo relativo; T: trimestre; TG: triglicéridos; VLDL, LDL, HDL: lipoproteínas de muy baja densidad, de baja densidad y de alta densidad.

Respecto al colesterol total, cHDL y cLDL, los resultados de los diferentes estudios realizados durante la gestación complicada con diabetes gestacional son dispares<sup>38</sup> y no permiten extraer conclusiones. Se ha observado una mayor asociación entre diabetes gestacional e incremento de partículas LDL pequeñas y densas<sup>21,39</sup>, siendo el riesgo de diabetes hasta 5 veces superior con niveles elevados de esta partícula<sup>21,38</sup>.

Determinados factores dietéticos y el estilo de vida pregestacional se han relacionado con la diabetes gestacional. Así, se ha observado una asociación entre la diabetes gestacional y una dieta rica en grasas animales<sup>34</sup>, y una correlación positiva entre ingestas excesivas de alimentos ricos en colesterol y el diagnóstico de diabetes gestacional (incremento de 50 mg de colesterol/1.000 kcal asociado a un aumento del 88% de diabetes gestacional)<sup>40</sup>.

Las mujeres con diabetes gestacional tienen niveles plasmáticos incrementados de glucosa y triglicéridos; ello conlleva un incremento del aporte nutricional al feto, que puede implicar su crecimiento excesivo (macrosomía: feto con peso al nacimiento superior a 4.000 g). La diabetes gestacional se asocia también al retraso de crecimiento intrauterino. En este sentido, las mujeres con diabetes gestacional que siguen un estricto control glucémico podrían mostrar tendencia a tener fetos pequeños o retraso de crecimiento intrauterino más que con macrosomía<sup>35</sup>.

La diabetes gestacional tiene tendencia a incrementar la susceptibilidad a la oxidación de las partículas LDL, lo que podría ocasionar mayores daños placentarios y alteraciones en los flujos, afectando negativamente al crecimiento fetal<sup>41</sup>.

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para tener neonatos grandes para la edad gestacional a término<sup>20,36</sup>. Las concentraciones elevadas de triglicéridos previas al parto serían predictores de fetos grandes para la edad gestacional en madres con diabetes gestacional con un correcto control metabólico<sup>42</sup>.

Más allá, el éxito de la insulinización con el objetivo de disminuir la macrosomía en pacientes con correcto control metabólico podría venir dado por la acción antilipolítica de la insulina y su capacidad para reducir la trigliceridemia, reduciendo así su potencial efecto sobre la masa grasa fetal.

En la mayoría de estudios los lípidos plasmáticos se han determinado en sangre materna una vez establecido el diagnóstico de diabetes gestacional, lo que dificulta establecer una relación de causalidad. Sin embargo, algunos hallazgos sugieren que la hipertrigliceridemia asociada a la diabetes gestacional podría estar ya presente en fases tempranas de la gestación. En un estudio en el que el perfil lipídico se determinó en muestras recogidas antes de la semana 13 de gestación, se observó que las mujeres con triglicéridos > 137 mg/dl tenían un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar diabetes gestacional comparado con aquellas con concentraciones < 96 mg/dl. Además, también evidenciaron una tendencia lineal en que por cada aumento de triglicéridos en 20 mg/dl, el riesgo de diabetes gestacional se incrementaba un 10%<sup>22</sup>.

Recientemente se han apuntado 2 nuevos predictores de diabetes gestacional: el logaritmo del cociente TG/cHDL o índice aterogénico del plasma, y el índice de acumulación central de lípidos. El primero tiene una sensibilidad del 82,6%, especificidad del 83,4% y valor predictivo negativo

**Tabla 2** Resumen de artículos revisados: asociación entre niveles lipídicos y preeclampsia

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal	Muestra	Preeclampsia	Edad gestacional	Principales resultados
Bukan, 2012 <sup>14</sup>	Caso-control	Analizar la relación entre PE y factores de riesgo cardiovascular	41	30	3.º trimestre	> nivel de TG y LDL en PE (ES), < nivel de HDL en PE. Apo B 100, homocisteína y cistatina C > en PE; Apo A A-I < en PE (p < 0,05)
Isezuo, 2008 <sup>15</sup>	Caso-control	Determinar si los componentes del síndrome metabólico existen también en eclampsia	90	45	Previo al parto	TG, CT elevados (OR: 5,0, 6,9 ES), Hiperuricemia (OR = 35,3, IC 95%: 9,6-14,3)
Lei, 2001 <sup>16</sup>	Cohortes prospectivo	Analizar la modificación de los marcadores del síndrome metabólico en PE y normotensas	233	33	33-40 sg y 24-48 h postparto	> nivel de TG en PE (p < 0,001), < nivel de HDL en PE (p = 0,02), ácidos grasos libres > r en PE ante-parto y postparto (p < 0,001/0,02); Apo B > en PE en postparto (p = 0,03)
Magnussen, 2007 <sup>17</sup>	Estudio poblacional prospectivo	Determinar los factores de riesgo cardiovascular previos a la gestación pueden predecir la PE	3.494	133	Pregestacional	TG, CT, LDL > en PE (OR: 1,6 NS, OR: 2,1, OR: 2,4 ES), HDL < 1,2 mmol/l (OR: 1,3 NS)
Bayhan, 2005 <sup>27</sup>	Transversal	Estudiar los cambios en el perfil lipídico, niveles de malondialdehído (MDA), lipoproteína(a) y MDA placentario, y su papel en la patogénesis de la PE	73	53 (25 PE-m y 28 PE-s)	Previo al parto	Niveles de TG, CT, LDL, lipoproteína a mayores en PE (NS), niveles de HDL menores en PE (p < 0,001), MDA y MDA placentario superiores en PE (p < 0,001); Apo A1 significativamente inferior en PE (p < 0,001); Apo B (NS)
Kandimalla, 2011 <sup>18</sup>	Cohortes prospectivo	Evaluar la relación entre concentraciones plasmáticas de lípidos tempranas y el riesgo de PE	102	11	< 20 sg	Niveles TG superiores en PE p < 0,001, resto NS, el porcentaje de casos de PE se incrementa a medida que aumenta la concentración de TG (p = 0,009), así como LDL, LDL/HDL (NS). Disminuye con aumento de HDL (NS)
Reyes, 2012 <sup>19</sup>	Caso-control	Identificar factores de riesgo para desarrollo de PE	402	201	Previo al parto	TG > 3.24 mmol/l [OR: 1,60; IC 95%: 1,04-2,48], HDL < 1,24 mmol/l [OR: 2,42; IC 95%: 1,53-3,84]
Wiznitzer, 2009 <sup>20</sup>	Estudio poblacional	Describir el perfil lipídico según la edad gestacional y determinar si niveles elevados de TG y bajos de HDL se asocian a PE y DG	9.911	625 PE/638 DG	12 meses previos, en gestación y 12 meses postparto	TG > percentil 75 [RR: 1,87 (IC 95%), CT elevado [RR 1,39], resto NS

Tabla 2 (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal	Muestra	Preeclampsia	Edad gestacional	Principales resultados
Qiu, 2006 <sup>21</sup>	Caso-control	Evaluar la asociación entre concentración de LDL oxidado y el riesgo de PE, TG elevados y disminución de la vitamina C	200	100	Intraparto	TG elevados en PE (OR: 3,7 ES), LDL oxidado elevado (OR: 2,9 ES)
Enquobahrie, 2004 <sup>22</sup>	Cohortes prospectivo	Evaluar los niveles de lípidos y lipoproteínas en gestaciones tempranas y PE	851	57	< 16 sg	TG, CT, LDL elevados en PE (OR: 4,15, 3,60, 2,91 ES)
Demirci, 2011 <sup>23</sup>	Cohortes prospectivo	Evaluar la asociación entre lipidemia a edad gestacional temprana y PE	350	30	16 sg	TG y CT elevados en PE (ES)
Baker, 2009 <sup>24</sup>	Caso-control retrospectivo	Estudiar el rol de la dislipidemia en la PE moderada (M) y severa (S)	150	26 PE-M + 24 PE-S	15-20 sg	Niveles de TG superiores en PE-M (ES) e inferiores en PE-S (NS). Niveles de CT superiores en PE-m (NS) e inferiores en PE-s (NS)
Emet, 2013 <sup>25</sup>	Cohortes prospectivo	Analizar el perfil lípido entre 1 y 3 T y complicaciones gestacionales	801	25	< 14 sg y > 28 sg	Hallazgos no significativos
Uzun, 2005 <sup>26</sup>	Caso-control	Analizar el oxLDL y la actividad de Paraoxonasa PON 1 en PE y gestaciones normales	74	41	28-31 sg	TG, CT, LDL, LDL oxidado mayores en PE (p > 0,0001), HDL menor (p > 0,0001)
Demir, 2011 <sup>28</sup>	Caso-control	Evaluar cambios en perfil lipídico, actividad de Paraoxonasa 1 (PON1) y oxidación de lipoproteínas en PE	70	35	Tras el diagnóstico	HDL menor en PE, Lipoproteína mayor (p < 0,00001), Apo B NS; Apo A 1 y Actividad de PON 1 menores en PE (p < 00001), resto NS
Baksu, 2005 <sup>29</sup>	Caso-control	Estudiar la asociación lipoproteína a(a)-PE	131	91 PE (31 PE-m 43 PE-s)	32-40 sg	TG mayores en PE, HDL menor (p < 0,05), VLDL superior en PE (< 0,03), resto NS. No se observaron diferencias entre PE moderada y severa
Vanderjagt, 2004 <sup>30</sup>	Caso-control	Estudiar la asociación homocisteína- lipoproteínas en PE	173	43	3.º trimestre	HDL menor en PE (p < 0,02), resto NS
De Lima, 2011 <sup>31</sup>	Transversal	Evaluar: Perfil lipídico de PE vs Normotensas. Correlacionarlo con la severidad de la proteinuria	72	42	3.º trimestre	TG mayores en PE (p < 0,0001), VLDL superior en PE (< 0,0001), TG y VLDL se correlacionaron positiva y significativamente con la severidad de la proteinuria

Apo: apolipoproteína; CT: colesterol total; DG: diabetes gestacional; ES: estadísticamente significativo; IC: intervalo de confianza; m: meses; NS: no significación estadística; OR: odds ratio; PE: preeclampsia; PE-M: preeclampsia moderada; PE-S: preeclampsia severa; R: riesgo; RR riesgo relativo; sg: semanas de gestación; T: trimestre; TG: triglicéridos; VLDL, LDL, HDL: lipoproteínas de muy baja densidad, de baja densidad y de alta densidad.



**Tabla 3** Resumen de artículos revisados: asociación entre niveles lipídicos y gestación pretérmino

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal	Muestra	Parto pretérmino	Edad gestacional	Resultados principales
Catov, 2007 <sup>47</sup>	Caso-control	Evaluar si mujeres con PP pueden tener > R cardiovascular relacionado con dislipidemia	289	90 PP	< 15 w	> nivel de TG y CT en grupo PP (OR: 2,0, 2,8), resto NS
Steffen, 2007 <sup>45</sup>	Transversal	Evaluar: perfil lipídico en fetos/madres afectados de PP	414 fetos prematuros	414 PP		Variantes genéticas del metabolismo del colesterol asociadas PP, así como a fetos con bajo peso
Chen, 2008 <sup>48</sup>	Cohortes prospectivo observacional	Evaluar elevación moderada FFA en 3 T y R de PP	523	39 PP	30 sg	FFA elevados > R de PP (OR: 3,49 para PP total, 2,35 para PP-e)
Catov, 2010 <sup>55</sup>	Observacional prospectivo multicéntrico longitudinal	Analizar si niveles extremos de lípidos se asocian con PP	1.010 mujeres	218 PP	Pregestacional	CT < 156 vs 156-171 R aumentado PP 34-37 sg (OR: 1,86) y PP < 34 sg (OR: 3,04); CT > 195 R aumentado PP < 34 sg (OR: 3,8), para LDL y HDL NS
Catov, 2011 <sup>49</sup>	Cohortes	Analizar si mujeres con antecedentes RN con BP, PP o RCIU tienen mayor riesgo cardiovascular y síndrome metabólico	702 mujeres	181 PP	Postgestacional	Si antecedente de PP mayor R de síndrome metabólico (OR PP total 1,76; OR: 2,07 PP-i; OR: 1,65 PP-e). TG y LDL elevados en antecedentes de PP. Si HDL < 35 mayor R de PP
Harville, 2011 <sup>56</sup>	Cohortes prospectivo observacional	Evaluar la relación entre R cardiovascular pregestacional y complicaciones obstétricas	1.142 mujeres primíparas		Pregestacional	No diferencia HDL, LDL, HDL ni TG. > R PP si PAS elevada (RR 1,28)
Magnussen, 2011 <sup>50</sup>	Cohortes prospectivo observacional	Determinar la relación entre PA, lípidos, glucosa y duración de la gestación	3.506 mujeres	272 PP	Pregestacional	Si TG elevados > R PP (si TG > 1.6 mmol/l 60% > R de PP). Si CT elevado > R de PP > PP si PA elevada
Toleikyte, 2011 <sup>59</sup>	Cohortes prospectivo observacional	Evaluar: hipercolesterolemia familiar (HF) y > riesgo de eventos adversos en gestación	1.093	6,8% PP	Pregestacional (previo al tratamiento)	NS si toda la población (OR: 1,11); hipercolesterolemia > R PP, > 35 años; hipercolesterolemia > R PP si 20-24 años. No relación con BP ni malformaciones
Bartha, 2012 <sup>58</sup>	Caso-control	Analizar: dislipidemia y otros factores cardiovasculares en la PP	90	40 PP	3.º trimestre	CT < en pacientes con PP, LDL < en pacientes con PP, HDL < en pacientes con PP, Citokinas y otros < si PP. TG NS

Tabla 3 (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal	Muestra	Parto pretérmino	Edad gestacional	Resultados principales
Mudd, 2012 <sup>46</sup>	Cohortes prospectivo	Evaluar la asociación entre niveles lípidos en 2 T y PP	1.309	321 PP	2.º trimestre	TG elevados > R PP-e. Si CT muy bajo > R PP-i (OR: 2,04); si CT alto > R PP-e (OR: 1,5). LDL bajo > R PP-i (OR: 1,96); LDL alto < R PP-e (OR: 1,42) HDL bajo > R PP-i (OR: 1,89) TG elevados > R PP (OR: 5,1). También mayor R de DG si TG altos
Niromanesh, 2012 <sup>52</sup>	Cohortes prospectivo	Determinar si niveles elevados de TG se asocian con resultados obstétricos adversos	180 (45 con TG elevados y 135 con TG normales)	19		
Vrijkotte, 2012 <sup>51</sup>	Cohortes	Establecer si CT y TG en 1 T se relacionan con eventos obstétricos adversos	4.008	5,3% PP	1.º trimestre	TG elevados > R PP-i (OR: 1,69). Si TG elevados también > R de HT inducida por gestación, PE. No asociación con pequeño para la edad gestacional ni óbito fetal TG bajos > riesgo PP (p=0,032). CT LDL y HDL NS
Emet, 2013 <sup>25</sup>	Prospectivo longitudinal	Evaluar: lípidos durante gestación y complicaciones obstétricas	801	44 PP (5,5%)	1.º y 3.º trimestre	
Alleman, 2013 <sup>44</sup>	Cohortes	Crear un modelo predictor de PP	2.699	200 PP (153 PP espontáneo)	1.º y 2.º trimestre	CT en primer T > R PP, TG NS. Modelo predictivo: CT en 1 T y antecedentes clínicos
Laughon, 2010 <sup>54</sup>	Cohortes	Estudiar niveles de lípidos y duración gestación	70	5 PP	Pregestacional y 1.º trimestre	TG más bajos preconceptionales en PP (OR: 9,02). CT NS. TG bajos preconceptionales > aborto
Thorp, 2013 <sup>57</sup>	Caso-control aleatorizado	Evaluar: tamaño de lipoproteínas y niveles y PP	250	128	2.º trimestre	Concentraciones intermedias de HDL > R PP recurrente (OR: 2,88), TG y LDL NS. VLDL elevadas > R PP (OR: 1,04)
Jelliffe-Pawlowski, 2014 <sup>53</sup>	Caso-control	Analizar: gestaciones con PP < 30 sg y niveles > de TNF- $\alpha$ e hiperlipidemia	842	129 PP	2.º trimestre	Si PP > frecuencia TG elevados (OR: 3,4 California; OR: 2,1 Iowa). Si PP R > de TNF- $\alpha$ e hiperlipidemia más elevado. Asociando TG y TNF- $\alpha$ elevados (OR: 4,4, 1,2-16,8 California; OR: 2,7, 1,2-6,0)

BP: bajo peso; CT: colesterol total; DG: diabetes gestacional; FFA: ácidos grasos libres; HT: hipertensión; OR: odds ratio; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PE: preeclampsia; PP: parto pretérmino (PP-i, PE-e, PP espontáneo, iatrogénico); R: riesgo; RCIU: retraso de crecimiento intrauterino; RR: riesgo relativo; sg: semanas de gestación; T: trimestre; TG: triglicéridos; VLDL, LDL, HDL: lipoproteínas de muy baja densidad, de baja densidad y de alta densidad.

del 97,8%, en gestaciones tempranas (12-24 semanas) para discriminar entre pacientes sanas de aquellas con riesgo de desarrollar diabetes gestacional<sup>43</sup>. El segundo combina la circunferencia abdominal con los triglicéridos<sup>39</sup>, y medido en el primer trimestre de la gestación está asociado con un incremento de la resistencia a la insulina al final del segundo trimestre<sup>38</sup>, por lo que podría utilizarse como un marcador precoz de mujeres con riesgo de desarrollar diabetes gestacional.

## Parto pretérmino

El parto pretérmino es la principal causa de morbilidad neonatal, especialmente en los países desarrollados<sup>44</sup>, en los que afecta al 12% de los nacimientos, y aunque las tasas se han mantenido estables, ha aumentado alrededor de un 20% en los últimos 20 años<sup>45</sup>. Parto pretérmino se define como aquel que acontece antes de las 37 semanas completas de la gestación y se clasifica tradicionalmente en parto anterior a las 34 semanas completas de gestación (prematuridad de riesgo alto y moderado) y aquel que sucede entre la 34+0 semana y las 36+6 semana (prematuridad de bajo riesgo). Hay que distinguir entre el parto pretérmino iatrogénico por indicación médica a consecuencia de complicaciones relacionadas con la gestación, que representaría el 35% de los partos pretérmino<sup>46</sup>, y el parto pretérmino espontáneo o de origen desconocido.

Se han relacionado múltiples factores con el riesgo de parto pretérmino, como el antecedente de un parto pretérmino en gestaciones anteriores, la longitud cervical corta o los antecedentes familiares de parto pretérmino, además de los aspectos raciales y socioculturales. Todos ellos pueden ser fácilmente identificables en la entrevista clínica y los controles habituales de la gestante, e incluso alguno pueden ser objeto de tratamiento, como la longitud cervical corta.

Una mala placentación es la causa responsable del 30% de los partos pretérmino, sugiriendo que una deficiente adecuación vascular durante la gestación podría conllevar un riesgo aumentado de parto pretérmino y un exceso de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria a largo plazo<sup>47</sup>.

Diferentes estudios han analizado la posible relación entre los cambios en el perfil lipídico durante la gestación y el riesgo de parto pretérmino espontáneo (tabla 3). Se ha descrito un aumento del riesgo de parto pretérmino en más de 3 veces si las gestantes presentan niveles elevados de ácidos grasos libres en el tercer trimestre de gestación<sup>48</sup>, y tasas de parto pretérmino elevadas (riesgo ajustado de 2,8 [parto < 34 semanas] y de 2,0 [> 34 y < 37 semanas]) en pacientes que presentaban dislipidemia mixta durante el primer trimestre de gestación<sup>47</sup>. Se ha observado una asociación entre la existencia de hipertrigliceridemia posgestación y el antecedente de haber presentado un parto pretérmino, relacionando estos hallazgos con un aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo<sup>49</sup>. Por otra parte, la hipertrigliceridemia preconcepcional puede aumentar hasta en un 60% el riesgo de parto pretérmino<sup>50</sup>, así como la detectada en el primero<sup>51</sup> o en el segundo trimestre de la gestación, aumentando el riesgos hasta 5 veces<sup>51,52</sup>. Asimismo, se ha señalado que una baja tasa de cambio de triglicéridos durante el embarazo puede ser un marcador de riesgo de parto prematuro<sup>53,54</sup>. Frente a todas estas evidencias,

2 estudios no han demostrado asociación entre la hipertrigliceridemia y el parto pretérmino<sup>55,56</sup>. Por otra parte, algún estudio ha relacionado niveles bajos de triglicéridos y riesgo de parto pretérmino, aunque esta asociación únicamente se establece con el parto pretérmino iatrogénico y no con el parto pretérmino espontáneo (este último se relaciona con triglicéridos elevados)<sup>46</sup>.

En un estudio de intervención con suplementos de ácidos grasos omega-3 en mujeres con antecedentes de partos pretérmino, solo se demostró una relación entre parto pretérmino recurrente y el tamaño de partículas VLDL medido mediante resonancia nuclear magnética<sup>57</sup>.

La mayoría de estudios que evalúan la relación entre la colesterolemia y el riesgo de parto pretérmino apoyan la teoría de que los niveles tanto elevados como bajos de colesterol serían un indicador de riesgo para parto pretérmino<sup>5,46,47,49,50,53-55</sup>. De los diferentes modelos desarrollados, el que mejor detecta las gestantes con predisposición al parto pretérmino contiene como variables el colesterol total en el primer trimestre y el incremento de colesterol entre trimestres, además de otros parámetros como la alfa-fetoproteína, la inhibina y las características de la paciente<sup>44</sup>. La combinación de índice de masa corporal materno bajo, concentraciones bajas de colesterol, con un cociente colesterol total/CHDL elevado, suele estar presente en las mujeres con parto pretérmino y se relaciona con la inflamación<sup>58</sup>. Es de destacar que las pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, y por tanto con concentraciones muy elevadas de colesterol total y cLDL, no presentan un riesgo incrementado de parto pretérmino<sup>59</sup>.

## Conclusión

Ha quedado patente que existe una íntima relación entre las 3 entidades patogénicas revisadas —preeclampsia, diabetes gestacional y parto pretérmino— con el metabolismo lipídico. En este sentido, la detección de alteraciones del perfil lipídico durante la gestación podría ser de utilidad para la predicción de acontecimientos adversos. Aunque la dislipidemia del embarazo no va a requerir tratamiento farmacológico, una estrategia terapéutica dirigida a un control metabólico global de la embarazada mejoraría los resultados obstétricos, así como la salud futura de madre e hijo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:938–48.
- Woollett LA. Review: Transport of maternal cholesterol to the fetal circulation. *Placenta.* 2011;32 Suppl 2:S218–21.
- Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine.* 2002;19:43–55.
- Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: Review of the literature. *Reprod Sci.* 2009;16:431–7.
- Edison RJ, Berg K, Remaley A, Kelley R, Rotimi C, Stevenson RE, et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics.* 2007;120:723–33.
- Napoli C, d'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997;100:2680–90.
- Jimenez DM, Pocovi M, Ramon-Cajal J, Romero MA, Martinez H, Grande F. Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium. *Gynecol Obstet Invest.* 1988;25:158–64.
- Lippi G, Albiero A, Montagnana M, Salvagno GL, Scevarolli S, Franchi M, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab.* 2007;53:173–7.
- Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechner R, Kostner GM. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:704–12.
- Qureshi IA, Xi XR, Limbu YR, Bin HY, Chen MI. Hyperlipidaemia during normal pregnancy, parturition and lactation. *Ann Acad Med Singapore.* 1999;28:217–21.
- Montes A, Walden CE, Knopp RH, Cheung M, Chapman MB, Albers JJ. Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of prelipemia. *Arteriosclerosis.* 1984;4:407–17.
- Prevención y tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. Organización Mundial de la Salud; 2011.
- Gallos ID, Sivakumar K, Kilby MD, Coomarasamy A, Thangaratnam S, Vatish M. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: A meta-analysis. *BJOG.* 2013;120:1321–32.
- Bukan N, Kandemir O, Nas T, Gulbahar O, Unal A, Cayci B. Maternal cardiac risks in pre-eclamptic patients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:912–4.
- Isezuo SA, Ekele BA. Comparison of metabolic syndrome variables among pregnant women with and without eclampsia. *J Natl Med Assoc.* 2008;100:1059–62.
- Lei Q, Lv LJ, Zhang BY, Wen JY, Liu GC, Lin XH, et al. Antepartum and post-partum markers of metabolic syndrome in pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2011;25:11–7.
- Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: Population based cohort study. *BMJ.* 2007;335:978.
- Kandimalla BH, Sirjusingh A, Nayak BS, Maiya SS. Early antenatal serum lipid levels and the risk of pre-eclampsia in Trinidad and Tobago. *Arch Physiol Biochem.* 2011;117:215–21.
- Reyes LM, García RG, Ruiz SL, Camacho PA, Ospina MB, Aroca G, et al. Risk factors for preeclampsia in women from Colombia: A case-control study. *PLoS One.* 2012;7:e41622.
- Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201, 482e1-8.
- Qiu C, Phung TTT, Vadachkoria S, Muy-Rivera M, Sanchez SE, Williams MA. Oxidized low-density lipoprotein (Oxidized LDL) and the risk of preeclampsia. *Physiol Res.* 2006;55:491–500.
- Enquobahrie DA, Williams MA, Butler CL, Frederick IO, Miller RS, Luthy DA. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2004;17:574–81.
- Demirci O, Tuğrul AS, Dolgun N, Sözen H, Eren S. Serum lipids level assessed in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:1427–32.
- Baker AM, Klein RL, Moss KL, Haeri S, Boggess K. Maternal serum dyslipidemia occurs early in pregnancy in women with mild but not severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201, 293e1-4.
- Emet T, Ustüner I, Güven SG, Balık G, Ural UM, Tekin YB, et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:49–55.
- Uzun H, Benian A, Madazli R, Topçuoğlu MA, Aydin S, Albayrak M. Circulating oxidized low-density lipoprotein and paraoxonase activity in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;60:195–200.
- Bayhan G, Koçyigit Y, Atamer A, Atamer Y, Akkus Z. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21:1–6.
- Demir B, Demir S, Atamer Y, Guven S, Atamer A, Kocuyigit Y, et al. Serum levels of lipids, lipoproteins and paraoxonase activity in pre-eclampsia. *J Int Med Res.* 2011;39:1427–31.
- Baksu B, Baksu A, Davas I, Akyol A, Gülbaba G. Lipoprotein(a) levels in women with pre-eclampsia and in normotensive pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31:277–82.
- Vanderjagt DJ, Patel RJ, el-Nafaty AU, Melah GS, Crosse MJ, Glew RH. High-density lipoprotein and homocysteine levels correlate inversely in preeclamptic women in northern Nigeria. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:536–42.
- De Lima VJ, de Andrade CR, Ruschi GE, Sass N. Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Sao Paulo Med J.* 2011;129:73–6.
- Meller M, Qiu C, Vadachkoria S, Abetew DF, Luthy DA, Williams MA. Changes in placental adipocytokine gene expression associated with gestational diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2006;55:501–12.
- Khan R, Ali K, Khan Z, Ahmad T. Lipid profile and glycosylated hemoglobin status of gestational diabetic patients and healthy pregnant women. *Indian J Med Sci.* 2012;66:149–54.
- Bowers K, Tobias DK, Yeung E, Hu FB, Zhang C. A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:446–53.
- Sánchez-Vera I, Bonet B, Viana M, Quintanar A, Martín MD, Blanco P, et al. Changes in plasma lipids and increased low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes: Consequences of obesity. *Metabolism.* 2007;56:1527–33.
- Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:700–4.
- Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, Graf K, Vetter K, Abou-Dakn M, et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med.* 2011;28:1053–9.
- Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy – Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:515–25.
- Brisson D, Perron P, Kahn HS, Gaudet D, Bouchard L. The lipid accumulation product for the early prediction of gestational insulin resistance and glucose dysregulation. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22:362–7.

40. González-Clemente JM, Carro O, Gallach I, Vioque J, Humanes A, Sauret C, et al. Increased cholesterol intake in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2007;33:25–9.
41. Grissa O, Atégbo J-M, Yessoufou A, Tabka Z, Miled A, Jerbi M, et al. Antioxidant status and circulating lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Transl Res.* 2007;150:164–71.
42. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31:1858–63.
43. Dos Santos-Weiss ICR, Réa RR, Fadel-Picheth CMT, Rego FGM, Pedrosa FO, Gillery P, et al. The plasma logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is a predictor of low risk gestational diabetes in early pregnancy. *Clin Chim Acta.* 2013;418:1–4.
44. Alleman BW, Smith AR, Byers HM, Bedell B, Ryckman KK, Murray JC, et al. A proposed method to predict preterm birth using clinical data, standard maternal serum screening, and cholesterol. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208, 472e1-11.
45. Steffen KM, Cooper ME, Shi M, Caprau D, Simhan HN, Dagle JM, et al. Maternal and fetal variation in genes of cholesterol metabolism is associated with preterm delivery. *J Perinatol.* 2007;27:672–80.
46. Mudd LM, Holzman CB, Catov JM, Senagore PK, Evans RW. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:726–35.
47. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, Hubel C, Ness RB, Harger G, et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:610e1–17.
48. Chen X, Scholl TO. Association of elevated free fatty acids during late pregnancy with preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2008;112 2 Pt 1:297–303.
49. Catov JM, Dodge R, Yamal J-M, Roberts JM, Piller LB, Ness RB. Prior preterm or small-for-gestational-age birth related to maternal metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2011;117 2 Pt 1:225–32.
50. Magnussen EB, Vatten LJ, Mykkestad K, Salvesen KÅ, Romundstad PR. Cardiovascular risk factors prior to conception and the length of pregnancy: Population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204, 526e1-8.
51. Vrijkotte TGM, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, van Eijsden M, Twickler MB. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: The ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3917–25.
52. Niromanesh S, Shirazi M, Dastgerdy E, Sharbaf FR, Shirazi M, Khazaeipour Z. Association of hypertriglyceridaemia with pre-eclampsia, preterm birth, gestational diabetes and uterine artery pulsatility index. *Natl Med J India.* 2012;25:265–7.
53. Jelliffe-Pawłowski LL, Ryckman KK, Bedell B, O’Brodivich HM, Gould JB, Lyell DJ, et al. Combined elevated midpregnancy tumor necrosis factor alpha and hyperlipidemia in pregnancies resulting in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:141.
54. Laughon SK, McLain AC, Sundaram R, Catov JM, Buck Louis GM. Maternal lipid change in relation to length of gestation: A prospective cohort study with preconception enrollment of women. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77:6–13.
55. Catov JM, Ness RB, Wellons MF, Jacobs DR, Roberts JM, Gundersen EP. Prepregnancy lipids related to preterm birth risk: The coronary artery risk development in young adults study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3711–8.
56. Harville EW, Viikari JSA, Raitakari OT. Preconception cardiovascular risk factors and pregnancy outcome. *Epidemiology.* 2011;22:724–30.
57. Thorp JM, Rice MM, Harper M, Klebanoff M, Sorokin Y, Varner MW, et al. Advanced lipoprotein measures and recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:342e1–17.
58. Bartha JL, Fernández-Deudero A, Bugatto F, Fajardo-Exposito MA, González-González N, Hervías-Vivancos B. Inflammation and cardiovascular risk in women with preterm labor. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21:643–8.
59. Toleikyte I, Retterstøl K, Leren TP, Iversen PO. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: A registry-based study. *Circulation.* 2011;124:1606–14.