



Revisión

Nivel de triglicéridos como factor de riesgo durante el embarazo; modelado biológico; revisión sistemática

María José Aguilar Cordero¹, Laura Baena García², Antonio Manuel Sánchez López², Rafael Guisado Barrilao¹, Enrique Hermoso Rodríguez³, Norma Mur Villar⁴ y Manuel Capel Tuñón⁵

¹Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Hospital Clínico San Cecilio de Granada, España. ²Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía. Departamento de Enfermería. Universidad de Granada, España. ³Departamento de Enfermería. Universidad de Granada, España. ⁴Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía, España. Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. ⁵Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos. ETS Ingenierías Informática y Telecomunicación (ETSIIIT). Universidad de Granada, España.

Resumen

Introducción: algunas de las patologías que se pueden presentar en el embarazo (diabetes gestacional, hipertensión y preeclampsia) se están relacionando con un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares a lo largo de la vida. Esto se debe tener en cuenta en las futuras valoraciones de la salud de las mujeres. Uno de los biomarcadores más importantes en las enfermedades cardiovasculares es el nivel de triglicéridos, que experimenta un importante cambio durante la gestación.

Objetivo: el objetivo de esta revisión es analizar los estudios que han investigado los niveles de triglicéridos durante el embarazo como factor de riesgo cardiovascular en las últimas semanas de gestación y en el parto.

Métodos: se ha efectuado una búsqueda sistemática y se seleccionaron 14 artículos específicos sobre el tema, siguiendo las directrices PRISMA.

Resultados: en el embarazo normal tiene lugar un descenso del nivel de lípidos en las primeras semanas, seguido de un aumento progresivo, especialmente notable a partir de la semana 12 de gestación. Este incremento de las concentraciones plasmáticas de lípidos circulantes se produce de forma lineal, hasta alcanzar un pico máximo unos días antes del parto. Esta subida se debe al aumento de los niveles de estrógenos y a la resistencia a la insulina. También se ha relacionado con los niveles de prolactina.

Conclusiones: a través de la presente revisión se ha podido constatar la relación del aumento de los triglicéridos en algunas de las patologías o alteraciones más frecuentes en los embarazos de riesgo, en las que se produce una elevación significativamente mayor que en los embarazos normales. Es en este contexto en el que el modelado biológico puede cobrar una relevancia especial, facilitando la creación de modelos y curvas de percentiles aplicables a

TRIGLYCERIDE LEVELS AS A RISK FACTOR DURING PREGNANCY; BIOLOGICAL MODELING; SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Introduction: introduction: Some of the diseases that can appear in pregnancy (gestational diabetes, hypertension and preeclampsia) are being associated with an increased risk of heart throughout life diseases. This should be present in future assessments of the health of women. One of the most important biomarkers in cardiovascular diseases is the triglyceride level, and that undergoes a significant change during pregnancy.

Objective: the objective of this review is to analyze the studies that have investigated triglyceride levels during pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease in the last weeks of pregnancy and childbirth.

Methods: a systematic search was made and 14 specific articles on the subject were selected following the PRISMA guidelines.

Results: in normal pregnancy decreased the level of lipids in the first weeks, followed by a gradual increase. Especially high from the 12th week of gestation. This increase in plasma levels of circulating lipids occurs linearly, reaching a peak a few days before delivery. This increase results because of the increased estrogen levels and insulin resistance. It has also been associated with prolactin levels.

Conclusions: through this review, it has been able to demonstrate the relationship of elevated triglycerides some pathologies or more frequent changes in risk pregnancies, in which a significantly higher elevation occurs compared to normal pregnancies. It is in this context that the biological modeling may be particularly important,

Correspondencia: María José Aguilar Cordero.
Departamento de Enfermería.
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada.
Av. de la Ilustración s/n.
18071. Granada (España).
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 7-V-2015.
Aceptado: 7-VI-2015.

la población, y que permitan un seguimiento de los cambios en la trigliceridemia, que acaben señalando aquellas situaciones que pasan a ser predictores de una situación potencialmente patológica. De este modo, las oportunas intervenciones serían llevadas a cabo con mayor brevedad, viéndose así favorecida una adecuada prevención primaria.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:517-527)

DOI:10.3305/nh.2015.32.2.9215

Palabras clave: Embarazo. Triglicéridos. Enfermedad cardiovascular. Modelado biológico.

Introducción

El embarazo constituye un estado fisiológico que forma parte de la vida reproductiva de la mujer. Sin embargo, conlleva una serie de modificaciones en el metabolismo materno que en algunos casos pueden actuar como factores de riesgo en el desarrollo de patologías durante el transcurso del mismo.

La reducción de la mortalidad materna es uno de los Objetivos de Desarrollo del Milenio de Naciones Unidas¹. En la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) se define la muerte materna como aquella ocurrida en una mujer mientras está embarazada o en los 42 días posteriores a su finalización, con independencia de su duración y localización, por causas relacionadas con la gestación o agravadas por ésta, excluyendo aquellas de origen accidental². A pesar de los avances, el progreso en la reducción de la mortalidad infantil y materna ha sido más lento que el objetivo propuesto para el año 2015³.

En el año 2013, casi 300.000 mujeres en todo el mundo fallecieron por causas relacionadas con el embarazo y el parto⁴. Las hemorragias y los trastornos hipertensivos del embarazo son las principales causas de muerte materna en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, en los países desarrollados son las complicaciones de la anestesia y la cesárea, las causas más frecuentes de muerte materna⁵.

En España se produjeron 425.390 nacimientos en 2013, lo que supuso una reducción del 6,4% respecto al año anterior; esto representa el quinto año consecutivo de descenso de la natalidad. Por otro lado, la edad media de la maternidad sigue aumentando, pues ya es de 32,2 años entre las mujeres españolas⁶. La edad materna avanzada se relaciona con el aumento de los factores de riesgo en la gestación, incluso en mujeres de 30 a 34 años⁷. Por ello, las complicaciones en el embarazo siguen siendo frecuentes todavía en los países desarrollados, lo que se hace necesaria una mayor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que actúan en esta etapa.

Por otra parte, algunas de las patologías que se pueden presentar en el embarazo (diabetes gestacional, hipertensión y preeclampsia) se están relacionando con un aumento del riesgo de padecer enfermedades

facilitating the creation of models and percentile curves applicable to the population, and allow monitoring of changes in triglycerides, which end up pointing situations passing be predictors of a potentially pathological situation. Thus, appropriate interventions would be carried rafter more briefly, and see so favored adequate primary prevention.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:517-527)

DOI:10.3305/nh.2015.32.2.9215

Key words: Pregnancy. Triglyceride. Cardiovascular diseases. Biological modeling.

cardiovasculares a lo largo de la vida^{8,9}. Esto se debe tener en cuenta en las futuras valoraciones de la salud de las mujeres.

Uno de los biomarcadores más importantes en las enfermedades cardiovasculares es el nivel de triglicéridos¹⁰, y que experimenta un importante cambio durante la gestación. Los triglicéridos son un tipo de lípidos presentes en el torrente sanguíneo. Son sintetizados en el retículo endoplasmático de casi todas las células humanas, especialmente en los hepatocitos. El nivel de triglicéridos en la población adulta puede ser normal (inferior a 150 mg/dl), límite alto (entre 150-199 mg/dl) y muy alto (200-499 mg/dl). Un exceso de esta grasa acarrea un estrechamiento de la luz arterial, lo que aumenta el riesgo de padecer hipertensión, accidentes cerebrovasculares o infarto agudo de miocardio¹¹.

En el embarazo normal tiene lugar un descenso del nivel de lípidos en las primeras semanas, seguido de un aumento progresivo, especialmente notable a partir de la semana 12 de gestación¹². Este incremento de las concentraciones plasmáticas de lípidos circulantes se produce de forma lineal, hasta alcanzar un pico máximo unos días antes del parto¹³. Esta subida se debe al aumento de los niveles de estrógeno y a la resistencia a la insulina^{14,15}. Por otra parte, estos cambios en el metabolismo materno se consideran necesarios para el desarrollo fetal¹⁶, ya que un aumento de la tasa de triglicéridos inferior a 0.01 mg/dl al día, se viene asociando con un mayor riesgo de aborto y parto prematuro¹⁷. De todos modos, esta subida se produce de manera más acentuada en mujeres obesas¹⁸, diabéticas^{19,8} y en la preeclampsia^{20,21}, cuya etiología sigue siendo desconocida²². La mayor parte de los estudios analizan los triglicéridos durante el embarazo avanzado.

En otros estudios se ha podido comprobar que un alto nivel de triglicéridos en las primeras semanas de gestación se ve muy relacionado con el peso al nacer, aumentando así las probabilidades de macrosomía fetal²³. A su vez, un mayor peso al nacer se ha asociado con un desarrollo temprano de resistencia a la insulina y con el síndrome metabólico^{24,25}.

Entre 24 y 48 horas después del parto, se produce un descenso de la trigliceridemia, cuya magnitud depende de los niveles presentes en suero en los últimos

días de embarazo²⁶. La lactancia materna comporta grandes beneficios para la madre, ya que promueve parámetros metabólicos más favorables²⁷ y que son de especial importancia para las mujeres con factores de riesgo añadidos. A pesar de lo cual, las mujeres con embarazos de riesgo tienen tasas inferiores de lactancia exitosa, aunque cuenten con un mayor apoyo en la instauración de la lactancia en el marco hospitalario²⁸.

La determinación del perfil lipídico en el embarazo se efectúa a través del análisis de sangre en cada uno de los trimestres. Sin embargo, su valoración continúa siendo inespecífica, ya que no existen tablas de percentiles estandarizados para su evaluación en los distintos tipos de población y atendiendo a la edad gestacional. La creación de esas tablas permitiría determinar los niveles a partir de los cuales la elevación deja de ser fisiológica, lo que comportaría un factor de riesgo para el desarrollo de patologías en la embarazada²⁹.

En la predicción del comportamiento de los procesos biológicos cobran especial interés los modelos matemáticos y simuladores por ordenador. La metodología es ampliamente utilizada en ciencias, como la ingeniería y la física, en la integración de los conocimientos de los sistemas complejos. Este enfoque comienza a ser de gran utilidad en las ciencias de la vida, pues es parte importante del paradigma de la biología de sistemas^{30,31}. Se han propuesto varios modelos matemáticos en las últimas décadas, en relación con la energía humana y con la regulación del peso corporal³⁰⁻³³.

Por otro lado, se están produciendo avances que facilitan la medición del nivel de triglicéridos en las embarazadas. Un estudio reciente ha validado un sistema de medida mediante tiras de triglicéridos (Accutrend® Plus), y cuyos resultados han mostrado un sesgo bajo y con una aceptable relación con los niveles obtenidos en el laboratorio. Esto brinda la oportunidad de ser utilizado por las propias mujeres en sus domicilios y en investigaciones futuras, ya que se ha mostrado fiable, tanto en las embarazadas³⁴ como en el resto de la población³⁵.

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura científica, a base de reunir los conocimientos actuales relacionados con el

perfil lipídico y el desarrollo de las alteraciones o patologías en el embarazo, con una especial atención a los triglicéridos.

Metodología

Nuestra revisión fue elaborada siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). El propósito de estas directrices es garantizar que los artículos incluidos en la revisión son revisados en su totalidad de forma transparente. Como tal, las directrices PRISMA usan una lista de control 27 ítems que se detallan los requisitos para cada sección de la revisión (es decir, título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión, financiación) y un diagrama de flujo de cuatro fases que detalla la inclusión / exclusión de cada artículo (Figura 1).

Para la presente revisión se han efectuado búsquedas en bases de datos, como Scopus, Pubmed, plataforma Web of Science (WOS) y en webs oficiales de organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) o la Organización de Naciones Unidas (ONU).

Para la utilización correcta de los términos de búsqueda se consultó la edición 2014 de los descriptores en Ciencias de la Salud, en la página <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>. Las palabras clave utilizadas han sido: Embarazo y triglicéridos, lactancia, perfil lipídico y embarazo, obesidad y triglicéridos, embarazo y diabetes, preeclampsia y modelo biológico. También en el idioma inglés: pregnancy AND triglycerides, breastfeeding, lipid profile AND pregnancy, obesity AND triglycerides, pregnancy AND diabetes, preeclampsia, biological model.

La búsqueda fue realizada por los autores de la investigación, mediante la lectura y síntesis de la información recogida y escogiendo los artículos cuyo contenido estaba dotado de mayor relevancia, especificidad y evidencia científicas.

En la tabla I se recoge el número de artículos encontrados, en función de las palabras clave y las bases de datos utilizadas.

Tabla I
Palabras clave y artículos obtenidos

<i>Palabras Clave</i>	<i>SCOPUS</i>	<i>PUBMED</i>	<i>Web Of Science</i>
Pregnancy-Triglycerides	3396	2522	6733
Pregnancy-Lipid Profile	1115	1044	1550
Pregnancy-Modeling	2868	1717	111372
Triglycerides-Pregnancy-Breastfeeding	18	45	29

Número de artículos incluidos: 14. Número de artículos duplicados: 390. Número de artículos texto completo excluidos y razón de exclusión: 12 artículos, por poca especificidad con el tema a tratar o por errores de metodología. En total se seleccionaron 14 artículos para la presente revisión, procediendo a la lectura crítica de todo el documento al finalizar el proceso.

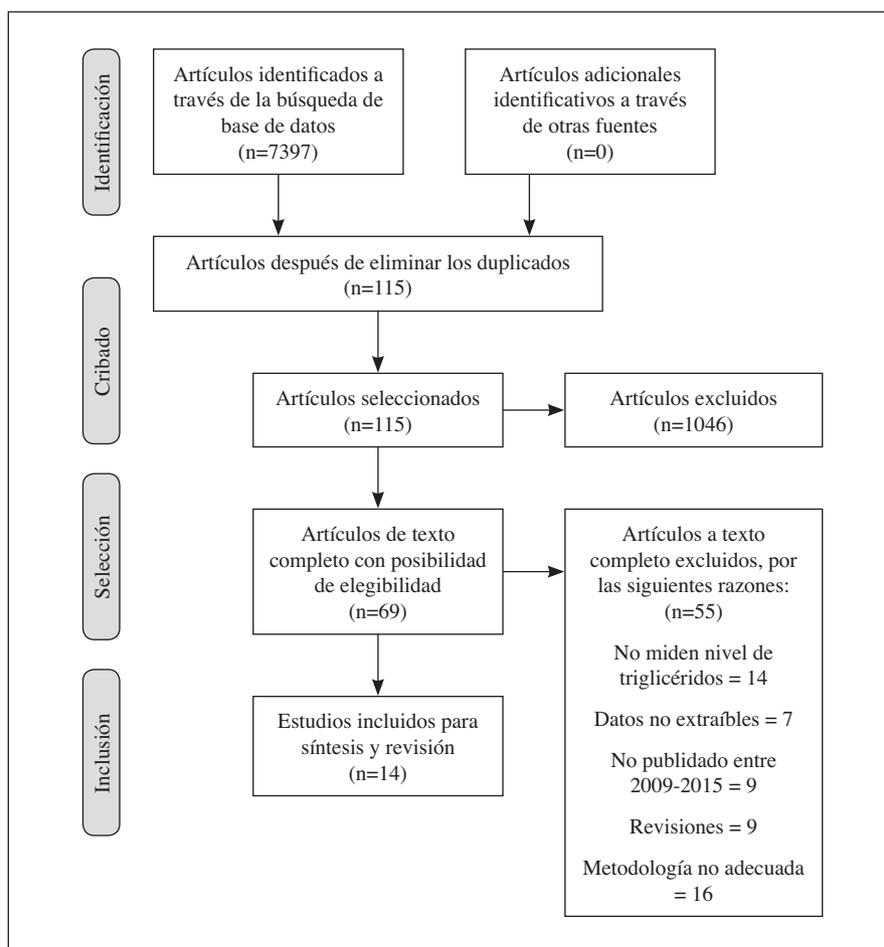


Fig. 1.—Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

Resultados

La mayor parte de los artículos consultados coinciden en afirmar que el embarazo supone una alteración importante del metabolismo materno. Esto conlleva que cualquier situación patológica de la gestante (obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia) previa al embarazo o que curse durante el mismo, es una situación de riesgo para la madre.

A lo largo de la búsqueda, se ha estudiado el comportamiento de los triglicéridos en relación con las patologías más frecuentes del embarazo. De esta forma, se observa cierta unanimidad en los resultados descritos por los estudios consultados.

A continuación, se describen las investigaciones más relevantes consultadas y que han sido incluidas en la tabla II y han sido ordenadas alfabéticamente por el primer apellido del autor principal.

En 2014, Aragón y cols²¹ llevaron a cabo un estudio de casos y controles en el que analizaron el perfil lipídico de las gestantes de más de 34 semanas y que habían acudido a las urgencias del Hospital del área de Maracaibo (Venezuela). De esta forma determinaron que en las mujeres con preeclampsia, la trigliceridemia y las lipoproteínas de alta densidad eran significa-

tivamente superiores a las presentes en las mujeres del grupo control. Este resultado coincide con el descrito por Lima y cols en 2011³⁶. Efraín y cols²² en 2014 hallaron además una relación entre la hipertrigliceridemia y un IMC elevado.

Un estudio similar fue acometido en el año 2009 por Baker y cols.³⁷ con mujeres, en esta ocasión, en la mitad de su embarazo (20 semanas de gestación). De este modo se obtuvieron los siguientes resultados: los triglicéridos presentaron unos niveles más altos en las mujeres con preeclampsia leve, no así en la grave, en la que existía un menor perfil aterogénico. Esto apoya la hipótesis descrita por otros estudios, según los cuales, podrían existir variantes de preeclampsia en función del perfil de las lipoproteínas.

En relación con las consecuencias a largo plazo de los trastornos hipertensivos del embarazo, Bhattacharya y cols.⁹ efectuaron un gran estudio retrospectivo en el Reino Unido, a partir de una muestra de 34.834 mujeres, que agruparon en función de si habían sido normotensas, hipertensas o si habían desarrollado preeclampsia/eclampsia durante su primer embarazo. El resultado determinó que aquellas mujeres que habían cursado con algún tipo de trastorno hipertensivo durante la gestación tenían más probabilidades de un

ingreso hospitalario por enfermedades cardiovasculares en el futuro.

Sin embargo, en un estudio experimental con hembras de ratones embarazadas llevado a cabo por Bytautiene y cols³⁸ se obtuvo un resultado distinto. A estos animales se les indujo una preeclampsia con objeto de evaluar sus consecuencias a largo plazo por un daño endotelial irreversible. La conclusión fue que en el modelo animal, la preeclampsia no se asocia con efectos a largo plazo en el control de la presión arterial y la función vascular.

En el año 2011, Magnussen y cols³⁹ demostraron que los niveles desfavorables de triglicéridos (superiores a 1,6 mmol/L) antes del embarazo aumentan en un 60% la probabilidad de tener un parto prematuro. Este resultado es compatible con lo aportado por Wiznitzer y cols¹³ que describieron en su muestra de 9.911 mujeres el comportamiento normal de los triglicéridos a lo largo del embarazo, según el cual, el descenso inicial durante el primer trimestre se ve seguido por un aumento progresivo hasta el momento del parto.

Por su parte, Olmos y cols.¹⁹ observaron en 279 mujeres que, aquellas que cursaban con diabetes gestacional, sobrepeso u obesidad, presentaban un nivel superior de triglicéridos, lo que se relacionaba con una mayor probabilidad de macrosomía fetal. Este resultado coincide por el descrito por Vrijkotte y cols²³ en 2011, en el que, además, encuentran trigliceridemia elevada en mujeres hipertensas, con un IMC elevado anterior a la gestación o rápida ganancia de peso al inicio de la misma y con una menor talla. Un año después, Sohlberg y cols.⁴⁰ efectúan un macroestudio con una muestra de 503.179 mujeres, en el que se observa una clara relación entre la baja talla materna y una preeclampsia grave. De igual manera, observaron que las mujeres que presentaban una obesidad tipo I o II tuvieron 4 veces más riesgo de preeclampsia leve que aquellas con un IMC normal.

En cuanto al efecto que tendría el cambio del estilo de vida de las mujeres obesas durante el embarazo, destaca el estudio realizado por Vinter y cols⁴¹ con una muestra de 360 gestantes. Los principales hallazgos fueron que, aquellas que siguieron un programa de dieta y de ejercicios, ganaron menos peso y tuvieron menos resistencia a la insulina. Sin embargo, no hubo cambios en el nivel de glucosa obtenido en la prueba de sobrecarga oral que se les practicó a todas las embarazadas, ni en su perfil lipídico.

Por otro parte, se han descrito con anterioridad los beneficios que reporta la lactancia en el metabolismo materno. Sin embargo, Nommsen-Rivers y cols⁴² mostraron que las mujeres con sobrepeso tenían 1,84 veces más probabilidades de experimentar lactogénesis retardada y en las obesas subía a 2,21 veces más su frecuencia. Este hecho daba lugar al retraso del inicio de la lactancia materna, lo que dificulta su inicio. Finalmente, un estudio experimental llevado a cabo por Saben y cols⁹ en ratones hembra demostró que la leche de las madres obesas presentaba una menor cantidad

de lípidos. También se observó que las camadas de ratones sometidas a dieta hipercalórica mostraron un mayor consumo de leche.

Todos los artículos anteriormente descritos se recogen en la tabla II, por ser los estudios más específicos y de mayor calidad metodológica.

Discusión

Triglicéridos y obesidad

El Índice de Masa Corporal (IMC) es un indicador que mide la relación entre el peso y la talla de las personas. Se calcula dividiendo el peso medido en kilogramos, entre la talla en metros elevada al cuadrado. De esta forma, la Organización Mundial de la Salud define como “sobrepeso” un IMC igual o superior a 25 kg/m² y “obesidad” aquel IMC por encima de 30 kg/m². Los datos recogidos en diferentes estudios señalan que la incidencia de sobrepeso y obesidad están aumentando en los países desarrollados^{44,45}, por lo que es cada vez más frecuente encontrar gestantes con un IMC por encima de la normalidad.

Esta situación aumenta el riesgo de desarrollar diabetes gestacional, preeclampsia, parto por cesárea e hipertensión⁴⁶. Varios estudios han reflejado que la elevación del nivel de triglicéridos durante el embarazo es significativamente mayor en mujeres con sobrepeso y obesidad⁴⁷. Por otra parte, otros estudios señalan una mayor concentración de leptina, hormona que transporta información sobre las reservas energéticas del cuerpo, lo que regula el apetito. Esto influye de forma negativa en el transporte de aminoácidos en la placenta⁴⁸.

Otros estudios analizan los beneficios aportados por la lactancia materna a la hora de disminuir el nivel de lípidos de las mujeres obesas y sus efectos en la salud cardiovascular a largo plazo⁴⁹. Además, la combinación de lactancia materna con un control dietético adecuado, favorece la disminución de los factores de riesgo cardiovasculares, así como el mantenimiento de los niveles de HDL-colesterol⁵⁰. Sin embargo, las probabilidades de conseguir una lactancia materna eficaz son menores en las madres con un IMC elevado, ya que existe una mayor incidencia de lactogénesis retardada⁵¹. También una serie de factores psicosociales menos favorecedores, tales como un menor grado de confianza en el alcance de metas personales, menos amigos o familiares con antecedentes de lactancia materna exitosa y poca influencia social para iniciar la lactancia⁵². Algunos estudios, al analizar la composición de la leche de madres obesas, hallan diferencias respecto a la de mujeres con un IMC normal. De esta forma, y al contar con una menor cantidad de lípidos, puede no ser suficiente para el correcto crecimiento y desarrollo de la descendencia⁴³.

Por otro lado, se describe un nivel inferior de poliaminas en la leche de madres obesas, cuya función es la

Tabla II
Principales características de los estudios más relevantes incluidos en la revisión

Autores	Lugar/Año	Muestra	Método	Conclusiones
Estudios realizados en humanos.				
Aragon y cols ²¹	Maracaibo (Venezuela). 2014.	70 mujeres: 23 con preeclampsia grave (A). 12 con preeclampsia leve.(B) 35 controles (C).	Estudio de casos y controles. Análisis de perfil lipídico en mujeres de más de 34 sg	Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos (TG) fueron significativamente más elevadas en las pacientes de los grupos A y B comparadas con las del grupo C (p < 0,05)
Baker y cols. ³⁷	California (Estados Unidos). 2009.	100 mujeres: 50 control 24 preeclampsia leve 26 preeclampsia grave	Estudio retrospectivo de casos y controles.	Se encontraron niveles más altos de triglicéridos en preeclampsia leve respecto a los controles a diferencia de preeclampsia grave, en el que se encuentra un menor perfil aterogénico.
Bhattacharya y cols. ⁹	Aberdeen (Reino Unido). 2012.	34.834 mujeres: 23.937 mujeres normotensas, 8.891 mujeres con hipertensión gestacional y 2.026 mujeres con preeclampsia o eclampsia.	Estudio retrospectivo en el que se analiza la relación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y el riesgo futuro de ingreso hospitalario.	Las mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia / eclampsia en su primer embarazo tenían más tasa de ingresos y mortalidad por enfermedad isquémica del corazón y todas las enfermedades circulatorias, que las mujeres normotensas.
Efraín y cols. ²²	Ghana. 2014.	110 mujeres: 60 con preeclampsia y 50 controles.	Estudios de casos y controles. Identificar asociación de IMC materno y perfil lipídico.	- Hipertrigliceridemia y alto IMC se asociaron de forma independiente con la preeclampsia. - La concentración sérica de TG fue mayor en preeclampsia.
Lima y cols. ³⁶	Brasil. 2011.	77 mujeres. 42 con preeclampsia. 35 controles sanas.	Estudio analítico transversal. Se determina perfil lipídico.	Los pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que las mujeres sanas.
Magnussen y cols. ³⁹	Noruega. 2011.	3.506 mujeres con 4.990 nacimientos.	Estudio retrospectivo. Se estudió la asociación entre la presión arterial antes del embarazo con los lípidos y la glucosa durante el embarazo y la asociación entre el parto prematuro y la enfermedad cardiovascular materna posterior.	- Se determina que los niveles de TG superiores a 1,6 mmol/L. antes del embarazo se asociaron con un mayor riesgo de parto prematuro. - Triglicéridos superiores a 1,6 mmol / L se asociaron con un 60% más de riesgo de parto prematuro
Nommsen-Rivers y cols ⁵²	California (Estados Unidos). 2010.	431 mujeres primíparas.	Estudio de cohorte longitudinal. Analizan las variables asociadas a retraso de lactogénesis, especialmente IMC materno.	Lactogénesis retardada es 1,84 veces mayor en el sobrepeso y 2,21 veces mayor en mujeres obesas, en comparación con mujeres de IMC normal.

Tabla II (cont.)
Principales características de los estudios más relevantes incluidos en la revisión

<i>Autores</i>	<i>Lugar/Año</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método</i>	<i>Conclusiones</i>
Olmos y cols. ¹⁹	Chile 2014.	279 mujeres embarazadas sanas.	Estudio prospectivo observacional. Determinar la relación entre nivel de triglicéridos, IMC materno y peso fetal.	- Embarazos con diabetes gestacional (DG) tuvieron niveles más altos de triglicéridos - Niveles de TG materna por encima del percentil 90 para la edad gestacional fueron 1,76 veces más frecuente en el sobrepeso y 2,02 veces más en las obesas. - Relación entre macrosomía y nivel alto de triglicéridos.
Sohlberg y cols. ⁴⁰	Suecia. 2012.	503.179 mujeres (que parieron en Singleton entre 1992-2006).	Estudio retrospectivo observacional.	- Preeclampsia grave está asociada a baja talla materna. - Obesidad I (IMC 30-34,9) y II (IMC ≥35) asociada a preeclampsia leve. 4 veces más riesgo que IMC normal (18,5-24,9).
Vinter y cols. ⁴¹	Dinamarca. 2011	360 embarazadas obesas: (intervención) y 154 (control)	Ensayo aleatorio controlado. Investigar efecto en el metabolismo de intervención en estilo de vida (dieta+ejercicio) en gestantes embarazadas.	- Menor ganancia de peso y resistencia a la insulina en mujeres con cambio en estilo de vida. - No manifiestan cambios en niveles de glucosa ni en metabolismo lipídico.
Vrijlkotte y cols. ²³	Amsterdam (Holanda). 2011.	2.502 mujeres embarazadas sanas	Estudio prospectivo de cohortes. Investigan relación entre TG y colesterol materno y peso al nacer.	- Las mujeres con menor talla, con mayor paridad, mayor IMC antes del embarazo, mayor aumento de peso en las primeras semanas e hipertensión, tuvieron niveles de TG más altos. - TG en el Quintil 5 (2,15±0,52 mmol/L) aumenta probabilidades de macrosomía fetal.
Wiznitzer y cols ¹³	Boston (Estados Unidos). 2009.	9:911 mujeres embarazadas sin problemas cardiovasculares	Estudio retrospectivo observacional.	- Los niveles de lípidos durante el embarazo presentan disminución inicial durante el primer trimestre, seguido por un aumento gradual y un pico antes del parto. - Los altos niveles de TG se asocian con mayor riesgo de preeclampsia y DG.
Estudios realizados en animales.				
Bytautiene y cols ³⁸	Texas (Estados Unidos). 2009.	Ratones hembra embarazadas.	Estudio experimental en el que se induce preeclampsia a ratones embarazadas para observar efectos a largo plazo.	La preeclampsia por sí misma en el modelo animal no se asocia con efectos a largo plazo sobre el control de la presión arterial y la función vascular en madres con antecedentes de preeclampsia.
Saben y cols ⁴³	Colorado (Estados Unidos). 2014.	Ratones en laboratorio.	Estudio experimental de laboratorio con ratones: obesas (alimentadas con dieta alta en grasas) y no obesas.	Mayor consumo de leche de las camadas de madres con dieta hipercalórica, debido a la menor cantidad lípidos en la leche de ratones obesas.

de regular la función intestinal y del sistema inmune del lactante⁵³. Así pues, cambios en el estilo de vida y un programa de ejercicio físico adecuado, pueden reportar grandes beneficios a la hora de reducir el nivel de triglicéridos y mejorar la salud futura de las mujeres y de sus hijos⁴¹.

Triglicéridos y diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DG) es aquella que se manifiesta por primera vez durante el embarazo y suele remitir una vez éste finaliza⁵⁴. Los cambios metabólicos necesarios para asegurar el suministro continuo de nutrientes al feto parecen acentuarse en las mujeres con DG. Como se citó anteriormente, Olmos y cols¹⁹ estudiaron el comportamiento de los triglicéridos en mujeres con diabetes gestacional, para observar un aumento de los mismos y comprobar una relación directa entre la hipertrigliceridemia materna y la macrosomía fetal, incluso con niveles controlados de glucemia. Para ello, se basaron en el trabajo de Álvarez y cols⁵⁵, que les permitió calcular las curvas de percentiles para el nivel de triglicéridos, colesterol y HDL-colesterol. Herrera y cols¹⁴ afirman que, ante una diabetes gestacional, la cantidad de lípidos que pasan al feto es mayor que en un embarazo normal, lo que representa un predictor del peso al nacer más específico que el nivel de glucosa materno.

Otras investigaciones establecen que los triglicéridos elevados están relacionados con el desarrollo de diabetes gestacional^{19,13,56,57}. Al igual que en la obesidad, la lactancia materna comporta numerosos beneficios para la madre, presenta parámetros metabólicos más favorables^{49,58}, una menor resistencia a la insulina⁵⁹ y disminución del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo II en el futuro²⁷.

Triglicéridos y preeclampsia

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo manifestado después de las 20 semanas de gestación y se ve asociado a una proteinuria⁴⁰. Aunque su etiología es desconocida, la teoría del estrés oxidativo es la más aceptada, y se la relaciona con una anomalía de los lípidos y una disfunción vascular²². Este hecho se ve corroborado por la mayor parte de los artículos incluidos en la presente revisión, en los que se verifica un aumento significativo del nivel de triglicéridos en las mujeres que padecen preeclampsia, en comparación con las que tienen un embarazo normal^{21,26,36,56}. Wiznitzer y cols¹³ realizan en el año 2009 un estudio con 9.911 mujeres, en el que, además de describir esa relación positiva, afirman que las variaciones del perfil lipídico se pueden predecir, lo que permitiría su clasificación en cambios fisiológicos o patológicos. Sin embargo, otros estudios establecen que el comportamiento de los triglicéridos difiere en función del tipo

de preeclampsia. Atendiendo a la gravedad, Baker y cols³⁷ describen un aumento del nivel de lípidos en la preeclampsia leve, pero no en la severa, en la que observan un menor perfil aterogénico y de los niveles de LDL colesterol.

Por otro lado, Clausen y cols.⁶⁰ señalan que la hipertrigliceridemia solo se da en la preeclampsia temprana y no en la tardía (antes y después de la semana 37, respectivamente). En contraposición, otros estudios, como el de Barden y cols⁶¹ o el efectuado por Emet y cols⁶² desvinculan el nivel de triglicéridos del riesgo de desarrollar preeclampsia.

Finalmente, el desarrollo de esta patología en la gestación parece tener consecuencias en la salud de las mujeres a largo plazo, ya que varias investigaciones apuntan a un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares futuras^{20,8,9}.

Los lípidos y la lactancia

Los lípidos tienen un papel fundamental en el desarrollo de la glándula mamaria y en la producción de leche materna. Durante el embarazo, los altos niveles de progesterona mantienen la glándula en reposo. Alrededor de la mitad de la gestación, se produce un aumento de gotas de grasa en las células mamarias, constituyendo uno de sus componentes principales y aumentando el tamaño total de las mismas. De esta forma, la lactogénesis II o subida de la leche, se produce con el decaimiento progresivo de los niveles de progesterona tras el alumbramiento de la placenta, especialmente notable entre 36 y 96 horas postparto. Así, se describe un aumento masivo de los componentes de la leche, entre los que se encuentran los lípidos.⁶³ Las células alveolares mamarias sintetizan triacilglicérols, precursores de los ácidos grasos y de glicerol. Por ello, la grasa constituye uno de los componentes más importantes y variables, que proporciona en torno al 45%-55% de la energía total al lactante⁶⁴. Algunos estudios han tratado de determinar la relación entre los ácidos grasos presentes en la dieta materna y en la leche. De esta forma, Nishimura y cols.⁶⁵ llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que analizaron la leche de 45 puérperas con lactancia materna exclusiva. Los resultados obtenidos mostraron que la mayor influencia en la composición lipídica de la leche madura corría a cargo de las reservas de grasa acumuladas durante el embarazo, en lugar de por la dieta que siguieron durante el mismo. Sin embargo, los ácidos docosahexaenoico y eicosapentaenoico presentes al final de la gestación, así como el ω -3 y ω -6 obtenidos a través de la dieta pueden incidir en la composición de ácidos grasos poliinsaturados de la leche materna. Por otra parte, se han descrito diferencias en la composición de los lípidos de la leche entre mujeres con sobrepeso u obesidad en relación a mujeres con peso normal. En un estudio realizado en 1.797 puérperas⁶⁶ se concluyó que las mujeres con peso normal tenían más cantidad

de ácidos grasos esenciales en comparación con mujeres con sobrepeso, que mostraban mayores niveles de ácidos grasos saturados en su leche materna. Estas variaciones fueron independientes de la ganancia de peso en el embarazo.

Conclusión

Los cambios en el metabolismo de la mujer gestante son necesarios para el mantenimiento del embarazo y un correcto desarrollo fetal. Uno de los parámetros más afectados es el nivel de triglicéridos, que experimenta un descenso inicial, seguido de un aumento progresivo hasta el momento del parto. A través de la presente revisión, se ha podido constatar su relación con algunas de las patologías o alteraciones más frecuentes en la gestación, en las que se produce una elevación significativamente mayor que en los embarazos normales.

Es en este contexto en el que el modelado biológico puede cobrar una relevancia especial, facilitando la creación de modelos y curvas de percentiles aplicables a la población, y que permitan un seguimiento de los cambios en la trigliceridemia, que acaben señalando aquellas situaciones que pasan a ser predictores de una situación potencialmente patológica. De esta modo, las oportunas intervenciones serían llevadas a cabo con mayor brevedad, y ver favorecida así una adecuada prevención primaria.

Cabe destacar el papel de la lactancia materna en la mejora de los parámetros metabólicos después del parto, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de proporcionar apoyo y asesoramiento a todas las mujeres y, en especial, a las que hayan cursado con un embarazo de riesgo, ya que son las que presentan menores tasas de lactancia materna eficaz.

Finalmente, procede hacer hincapié en la importancia que tendría la creación de un modelo matemático con simuladores por ordenador de los niveles de triglicéridos en los distintos meses de embarazo y en las distintas patologías de la gestante. Estas herramientas informáticas serían muy eficaces para conocer los riesgos que suponen unos niveles de triglicéridos elevados para la madre y para el bebé. Su prevención sería básica para disminuir los riesgos, tanto en el momento del parto como con posterioridad al mismo.

Referencias

1. United Nations General Assembly. United Nations Millennium Declaration. A/RES/55/2. 1-9-2000. UN General Assembly, 55th session, agenda item 60(b). (ODM)
2. WHO. International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision. Geneva: World Health Organization, 1992.
3. Lozano R, Wang H, Foreman KJ, Rajaratnam JK, Naghavi M, Marcus JR, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Phillips D, Atkinson C, Lopez AD, Murray CJ Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis. *Lancet* 2011; Sep 24;378(9797):1139-65. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61337-8. Epub 2011 Sep 19.
4. WHO. Data, statistics and epidemiology. Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health (MCA) World Health Organization, 2010; Disponible en http://www.who.int/maternal_child_adolescent/epidemiology/en/
5. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; Apr 1;367(9516):1066-74.
6. INE. Movimiento Natural de la Población (Nacimientos, Defunciones y Matrimonios). Indicadores Demográficos Básicos. Instituto Nacional de Estadística. 2014; Disponible en www.ine.es.
7. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One* 2013;8(2):e56583. doi: 10.1371/journal.pone.0056583. Epub 2013 Feb 20
8. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, cereza L, mayordomo E, Sattar N, Lawlor DA. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation* 2012; Mar 20;125(11):1367-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044784. Epub 2012 Feb 17.
9. Bhattacharya S, Prescott GJ, Iversen L, Campbell DM, Smith WCS, Hannaford PC Hypertensive disorders of pregnancy and future health and mortality: A record linkage study. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* Volume 2, Issue 1, January 2012, Pages 1-7
10. Malhotra G, Sethi A, Arora R. Hypertriglyceridemia and Cardiovascular Outcomes. *Am J Ther* 2014; Nov 21. [Epub ahead of print]
11. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.) [actualizado 12 ago. 2005]. Nivel de triglicéridos; [actualizado 5 de mayo de 2013]. Disponible en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003493.htm>
12. Ghio A, Bertolotto, Resi V, L Volpe, Di Cianni G Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011; 55: 133-53
13. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, Novack L Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; Nov;201(5):482.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.032. Epub 2009 Jul 24.
14. 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; Aug;24(4):515-25. doi: 10.1016/j.beem.2010.05.006.
15. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; May;71(5 Suppl):1256S-61S.
16. Herrera E, Amusquivar E, López-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3:59-64. Epub 2006 Apr 10.
17. Laughon SK, McLain AC, Sundaram R, Catov JM, BuckLouis GM Maternal Lipid Change in Relation to Length of Gestation: A Prospective Cohort Study with Preconception Enrollment of Women. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77(1):6-13. doi: 10.1159/000355100. Epub 2013 Dec 11.
18. Scifres CM, Catov JM, Simhan HN The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles. *Obesity (Silver Spring)* 2014; Mar;22(3):932-8. doi: 10.1002/oby.20576. Epub 2013 Dec 2
19. Olmos PR, Rigotti A, Busso D, Berkowitz L, Santos JL, Borzone GR, Poblete JA, Vera C, Belmar C, Goldenberg D, Samith B, Acosta AM, Escalona M, Niklitschek I, Mandiola JR, Mertens N. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2014; Oct;22(10):2156-63. doi: 10.1002/oby.20816. Epub 2014 Jun

20. Charlton F, Toohar J, Rye KA, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: Preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease (Review) *Heart Lung and Circulation*. Volume 23, Issue 3, March 2014; Pages 203-212
21. Aragon-Charris J, Reyna-Villasmil E, Guerra-Velasquez M, Mejia-Montilla J, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Reyna-Villasmil N. Atherogenic index of plasma in patients with preeclampsia and in healthy pregnant women. *Med Clin (Barc)* 2014; Aug 4;143(3):104-8. doi: 10.1016/j.medcli.2013.05.037. Epub 2014 Feb 13.
22. Ephraim RKD, Doe PA, Amoah S, Antoh EO. Lipid Profile and High Maternal Body Mass Index is Associated with Preeclampsia: A Case-Control Study of the Cape Coast Metropolis *Ann Med Health Sci Res* 2014; Sep-Oct; 4(5): doi: 10.4103/2141-9248.141542
23. Vrijkotte TG, Algea SJ, Brouwer IA, van Eijnsden M, Twickler MB. Maternal triglyceride levels during early pregnancy are associated with birth weight and postnatal growth. *J Pediatr* 2011; Nov;159(5):736-742.e1
24. González-Jiménez E, Montero-Alonso MA, Schmidt-Riovalle J, García-García CJ, Padez C. Metabolic syndrome in Spanish adolescents and its association with birth weight, breastfeeding duration, maternal smoking, and maternal obesity: a cross-sectional study *Eur J Nutr* 2014; Jul 23.
25. Agius R, Savona-Ventura C, Vassallo J. Transgenerational metabolic determinants of fetal birth weight. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013 Jul;121(7):431-5. doi: 10.1055/s-0033-1345121. Epub 2013 May 21.
26. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Mar;174(3):975-82.
27. Gunderson EP. Impact of breastfeeding on maternal metabolism: implications for women with gestational diabetes *Curr Diab Rep* 2014; Feb;14(2):460. doi: 10.1007/s11892-013-0460-2.
28. Kozhimannil KB, Jou J, Attanasio LB, Joarnt LK, McGovern P. Medically complex pregnancies and early breastfeeding behaviors: a retrospective analysis. *PLoS One* 2014; August 13; 9(8): e104820.
29. Ywaskewycz L BG, Castillo MS, López D, Pedrozo W. Perfil lipídico Por Trimestre de gestación de una población de mujeres Adultas. *Rev chil obstet ginecol* 2010; 75: 227-233.
30. Hall KD. Predicting metabolic adaptation, body weight change, and energy intake in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; Mar;298(3):E449-66. doi:10.1152/ajpendo.00559.2009. Epub 2009 Nov 24.
31. Di Ventura B, Lemerle C, Michalodimitrakis K, Serrano L. *Nature* From in vivo to in silico biology and back. 2006; Oct 5;443(7111):527-33.
32. Flatt JP. Carbohydrate-fat interactions and obesity examined by a two-compartment computer model. *Obes Res* 2004; Dec;12(12):2013-22
33. Hall KD, Jordan PN. Modeling weight-loss maintenance to help prevent body weight regain. *Am J Clin Nutr* 2008; Dec;88(6):1495-503. doi: 10.3945/ajcn.2008.26333.
34. Barrett HL, Dekker Nitert M, D'Emden M, McIntyre HD, Callaway LK. Validation of a triglyceride meter for use in pregnancy *BMC Res Notes* 2014; Sep 29;7:679. doi: 10.1186/1756-0500-7-679.
35. Scafoglieri A, Tresignie J, Provyn S, Clarys JP, Bautmans I. Reproducibility, accuracy and concordance of Accutrend Plus for measuring circulating lipid concentration in adults. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22(1):100-8.
36. Lima VJ, Andrade CR, Ruschi GE, Sass N. Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Sao Paulo Med J* 2011; Mar;129(2):73-6.
37. 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 Sep;201(3):293.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.037. Epub 2009 Jul 24.
38. Bytautiene E, Lu F, Tamayo EH, Hankins GD, Longo M, Kublickiene K, Saade GR. Long-term maternal cardiovascular function in a mouse model of sFlt-1-induced preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010 Jan;298(1):H189-93. doi: 10.1152/ajpheart.00792.2009. Epub 2009 Nov 13.
39. 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; Jun;204(6):526.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.016. Epub 2011 Mar 31.
40. Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, Wikström AK. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia *Am J Hypertens* 2012; 25 (1): 120-125
41. Vinter CA, Jørgensen JS, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Skytthe A, Jensen DM. Metabolic effects of lifestyle intervention in obese pregnant women. Results from the randomized controlled trial 'Lifestyle in Pregnancy' (LIP) *Diabet Med* 2014; Nov;31(11):1323-30. doi: 10.1111/dme.12548. Epub 2014 Jul 23.
42. Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Peerson JM, Cohen RJ, Dewey KG. Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding. *Am J Clin Nutr* 2010;92:574-84
43. Saben JL, Bales ES, Jackman MR, Orlicky D, MacLean PS, McManaman. Maternal obesity reduces milk lipid production in lactating mice by inhibiting acetyl-CoA carboxylase and impairing fatty acid synthesis. *PLoS One* 2014; 9(5):e98066
44. Winkvist A, Bertz F, Ellegård L, Bosaeus I, Brekke HK. Metabolic risk profile among overweight and obese lactating women in Sweden. *PLoS One* 2013; 8: e63629. doi: 10.1371/journal.pone.0063629
45. WHO (2000) Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO Technical Report Series 894. Singapore: WHO 252 p.
46. Ng S-K, Cameron CM, Hills AP, McClure RJ, Scuffham PA. Socioeconomic disparities in prepregnancy BMI and impact on maternal and neonatal outcomes and postpartum weight retention: the EFHL longitudinal birth cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014;14(1):314. doi:10.1186/1471-2393-14-314.
47. Scifres CM, Catov JM, Simhan HN. The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles. *Obesity (Silver Spring)* 2014; Mar;22(3):932-8. doi: 10.1002/oby.20576. Epub 2013 Dec 2
48. Franco-Sena AB, de Oliveira LC, de Jesus Pereira Pinto T, Farias DR, Vaz JD, Kac G. Factors associated with prospective leptin concentrations throughout pregnancy in pregestational normal weight, overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 May 6. doi: 10.1111/cen.12487.
49. Natland ST, Nilsen TI, Midthjell K, Andersen LF, Forsmo S. Lactation and cardiovascular risk factors in mothers in a population-based study: the HUNT-study. *Int Breastfeed J* 2012; Jun 19;7(1):8. doi: 10.1186/1746-4358-7-8.
50. Brekke HK, Bertz F, Rasmussen KM, Bosaeus I, Ellegård L, Winkvist A. Diet and exercise interventions among overweight and obese lactating women: Randomized trial of effects on cardiovascular risk factors. *PLoS ONE* 2014; 9 (2), art. no. e88250. doi: 10.1371/journal.pone.0088250.
51. Matias SL, Dewey KG, Quesenberry CP Jr, Gunderson EP. Maternal prepregnancy obesity and insulin treatment during pregnancy are independently associated with delayed lactogenesis in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2014; Jan; 99 (1): 115-21. doi: 10.3945/ajcn.113.073049 Epub 2013 Nov 6
52. Hauff LE, Leonard SA, Rasmussen KM. Associations of maternal obesity and psychosocial factors with breastfeeding intention, initiation, and duration. *Am J Clin Nutr* 2014; Mar;99(3):524-34.
53. Atiya Ali M, Strandvik B, Palme-Kilander C, Yngve A. Lower polyamine levels in breast milk of obese mothers compared to mothers with normal body weight. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26 (Suppl. 1), 164-170. doi:10.1111/jhn.12097
54. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999; Geneva: World Health Organization;

55. Álvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res* 1996; Feb; 37 (2): 299-308
56. 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; Sep-Oct;25(5):265-7.
57. Li G, Kong L, Zhang L, Fan L, Su Y, Rose JC, Zhang WE Early Pregnancy Maternal Lipid Profiles and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus Stratified for Body Mass Index. *Reprod Sci* 2014; Nov 12. pii: 1933719114557896. [Epub ahead of print]
58. Gunderson EP, Kim C, Quesenberry CP Jr, Marcovina S, Walton D, Azevedo RA, Fox G, Elmasian C, Young S, Salvador N, Lum M, Crites Y, Lo JC, Ning X, Dewey KG. Lactation intensity and fasting plasma lipids, lipoproteins, non-esterified free fatty acids, leptin and adiponectin in postpartum women with recent gestational diabetes mellitus: the SWIFT cohort. *Metabolism* 2014 Jul;63(7):941-50. doi: 10.1016/j.metabol.2014.04.006. Epub 2014; Apr 13
59. Chouinard Castonguay, S., Weisnagel, S.J., Tchernof, A. & Robitaille, J. Relationship between lactation duration and insulin and glucose response among women with prior gestational diabetes *Eur J Endocrinol* 2013; April 1, 2013 168 515-523
60. Clausen T, Djurovic S, Henriksen T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *BJOG* 2001; Oct;108(10):1081-7.
61. Barden A, R Singh, Walters BN, Ritchie J, Roberman B, Beilin LJ Factors predisposing to pre-eclampsia in women with gestational diabetes. *J Hypertens* 2004; Dec; 22 (12): 2371-8.
62. Emet T, Ustüner I, Güven SG, Balık G, Ural UM, Tekin YB, Sentürk S, Sahin FK, Avşar AF Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2013; Jul;288(1):49-55. doi: 10.1007/s00404-013-2750-y. Epub 2013 Feb 12.
63. Neville MC, Morton J. Physiology and endocrine changes underlying human lactogenesis II. *J Nutr* 2001; Nov;131(11):3005S-8S
64. Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr* 2011; Nov;100(11):1405-15. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02343.x. Epub 2011 Jun 21.
65. Nishimura RY, Barbieri P, Castro GS, Jordão AA Jr, Perdoná Gda S, Sartorelli DS. Dietary polyunsaturated fatty acid intake during late pregnancy affects fatty acid composition of mature breast milk. *Nutrition* 2014; Jun;30(6):685-9. doi: 10.1016/j.nut.2013.11.002. Epub 2013 Nov 19.
66. Mäkelä J, Linderborg K, Niinikoski H, Yang B, Lagström H. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *Eur J Nutr* 2013; Mar;52(2):727-35. doi: 10.1007/s00394-012-0378-5. Epub 2012 May 26.
67. González-Jiménez E, García PA, Aguilar MJ, Padilla CA, Álvarez J. Breastfeeding and the prevention of breast cancer: a retrospective review of clinical histories. *Journal of Clinical Nursing* 2013. doi: 10.1111/jocn.12368
68. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García López P, Álvarez Ferre J, Padilla López CA. Obesidad y niveles séricos de estrógenos; importancia en el desarrollo precoz del cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1156-1159.
69. Aguilar Cordero MJ, Neri Sánchez M, Mur Villar N, Gómez Valverde E. Influencia del contexto social en la percepción de la imagen corporal de las mujeres intervenidas de cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2013;28(5):1453-1457.
70. Aguilar Cordero MJ, Batran Ahmed SM, Padilla López CA, Guisado Barrilao R, Gómez García CI. Lactancia materna en bebés pretérminos; cuidados centrados en el desarrollo en el contexto palestino. *Nutr Hosp* 2012;27(6):1940-1944.
71. Aguilar Cordero MJ, Sáez Martín I, Menor Rodríguez MJ, Mur Villar N, Expósito Ruiz M, Hervás Pérez A. Valoración del nivel de satisfacción en un grupo de mujeres de Granada sobre atención al parto, acompañamiento y duración de la lactancia. *Nutr Hosp* 2013;28(3):920-926.
72. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Rodríguez Blaque R, Noack Segovia JP, Pozo Cano MD, López Contreras G, Mur Villar N. Physical activity by pregnant women and its influence on maternal and foetal parameters; a systematic review. *Nutr Hosp* 2014;30(4):719-726.
73. Aguilar Cordero MJ, Mur Villar N, García García I, Rodríguez López MA, Rizo Baeza MM. Oral glucose and breast milk as a strategy for pain reduction during the heel lance procedure in newborns. *Nutr Hosp* 2014;30(5):1071-1076.
74. Aguilar Cordero MJ, Mur Villar N, Neri Sánchez M, Pimentel-Ramírez ML, García-Rillo A, Gómez Valverde E. Breast cancer and body image as a prognostic factor of depression: a case study in México City. *Nutr Hosp* 2015;31(1):371-379.
75. María José Aguilar Cordero, Antonio Manuel Sánchez López, Nayra Madrid Baños, Norma Mur Villar, Manuela Expósito Ruiz, Enrique Hermoso Rodríguez. Lactancia materna como prevención del sobrepeso y la obesidad en el niño y el adolescente; revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2015;31(2):606-620
76. María José Aguilar Cordero, A. M. Sánchez López, N. Mur Villar, E. Hermoso Rodríguez, J. Latorre García. Efecto de la nutrición sobre el crecimiento y el neurodesarrollo en el recién nacido prematuro; revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2015;31(2):716-729.