
Leptina en leche madura y suero de madres con lactancia exclusiva y su relación con las medidas antropométricas de sus lactantes.

Julie Verzura¹, Daniel Cortez², Mauricio Fernández², Antonio Díaz², Andrea Barrios², Angélica Rodríguez¹, Robert Tovar¹, Sarah Bethencourt¹, Mercedes Ramírez de Materán³ y Sioly Mora de Orta¹

¹ Unidad de Investigación en Inmunología “Dra. Sioly Mora de Orta” (UNIVENIN).

Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

² Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

³ Centro Policlínico Valencia. Valencia, Venezuela.

Palabras clave: leche madura; leptina; programación metabólica.

Resumen. La nutrición en etapas tempranas de la vida puede afectar el patrón de crecimiento y la programación metabólica del lactante. Se ha sugerido que la lactancia exclusiva influye en dicha programación, pues la leche contiene hormonas como la leptina que regulan el balance energético al actuar sobre el apetito, la saciedad y el peso corporal. Se investigaron mediante el método de ELISA, las concentraciones de leptina en leche madura y suero sanguíneo de 20 madres con lactancia exclusiva, y se relacionaron con las medidas antropométricas de sus lactantes, durante los primeros seis meses de vida. Los resultados mostraron la presencia de leptina en la leche madura, con valores casi invariables durante el estudio y significativamente menores al compararlos con los del suero sanguíneo materno ($p < 0,05$). Los valores séricos disminuyeron progresivamente entre los meses 1 y 6 del posparto. No fue posible establecer una correlación entre la leptina de la leche y el desarrollo antropométrico del lactante. Se encontró una correlación positiva entre las concentraciones de leptina en suero sanguíneo y el IMC de las madres ($p < 0,05$). Las mujeres clasificadas con sobrepeso registraron las mayores concentraciones de leptina en suero. Con este estudio es posible concluir que la leptina está presente en la leche madura y que su origen parece ser fundamentalmente local.

Leptin in breast milk and maternal blood serum and its relation to the anthropometric measurements of infants.

Invest Clin 2019; 60 (2): 141-152

Key words: mature milk; leptin; metabolic programming.

Abstract. The intrauterine environment and early life nutrition can affect the body composition and growth pattern of an individual, that is to say, their metabolic programming. Such programming is influenced by exclusive breastfeeding, this is because breast milk contains hormones that regulate the growth and maturity of an infant. One such hormone is leptin, which is involved in regulating appetite, satiety and body weight. Leptin concentrations were determined, through the ELISA method, in the maternal serum and mature milk of 20 mothers practicing exclusive breastfeeding. These concentrations were then related to the anthropometric measurements of their children during the first six months of life. Leptin concentrations in mature milk remained constant, whereas they decreased in serum. It was not possible to establish a positive correlation between leptin and the anthropometric development of infants in the first six months of life. Serum leptin concentrations were significantly higher when compared with mature milk ($p < 0.05$). Overweight women registered the highest concentrations of serum leptin. A positive correlation was observed between the concentration of leptin in serum and the mother's BMI ($p < 0.05$). From the results of this study, it is possible to conclude that leptin is present in mature human milk, that it is produced in the mammary gland, and that there's no significant transfer from the serum to the milk.

Recibido 02-07-2018 Aceptado 05-04-2019

INTRODUCCIÓN

El periodo entre la concepción y los dos años de edad, constituye una etapa importante en el desarrollo del feto y los lactantes. A este período se le denomina “ventana de tiempo crítica o de oportunidad” para la maduración y crecimiento de los diferentes órganos y sistemas. Diversos estudios han evidenciado que el ambiente intrauterino y la nutrición en etapas tempranas de la vida pueden afectar tanto la composición corporal como el patrón de crecimiento del individuo, es decir la programación metabólica. Luego del nacimiento, durante la etapa neonatal y los primeros seis meses de vida, la lactancia exclusiva y la alimentación com-

plementaria (comienzo oportuno, cantidad y calidad de los alimentos) hasta los dos años, ejercen efectos sobre dicha programación (1).

La lactancia exclusiva según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se debe iniciar en el neonato en la primera hora de vida y mantener hasta los 6 meses de edad, sin que el lactante reciba ningún otro alimento, ni líquidos ni agua. A partir de los 6 meses el lactante debe recibir alimentación complementaria, es decir otros alimentos además de la leche materna, ya que esta no es suficiente para satisfacer las necesidades nutricionales después de esa edad (1). Se ha planteado que la ausencia de lactancia exclusiva, el inadecuado comienzo de la ali-

mentación complementaria y la inapropiada distribución de los macronutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas), pueden originar respuestas endocrino-metabólicas capaces de conducir a alteraciones permanentes del metabolismo, las cuales se pueden manifestar décadas después (2-4).

Diferentes estudios han demostrado que la lactancia exclusiva tiene efectos beneficiosos en la reducción del riesgo de desarrollar obesidad infantil y del adulto. De igual manera, este método de alimentación disminuye la frecuencia de aparición de enfermedades crónicas no transmisibles del adulto, tales como: diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemias, y se ha asociado con una disminución de la aparición de enfermedades inmunológicas, a corto y largo plazo (5-8).

La leche humana (LH) es un fluido complejo secretado por la glándula mamaria, en el cual se encuentran todos los nutrientes (macro y micronutrientes) fundamentales, y en concentraciones justas para los requerimientos del lactante. Además, se ha identificado en la LH, la presencia de diferentes sustancias bioactivas tales como la leptina, la adiponectina, la grelina, la resistina y el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1), cuyas funciones están relacionadas con la ingesta de alimentos y el balance energético, y en consecuencia con la regulación del peso corporal. Estas moléculas cumplen un importante papel en la modulación del crecimiento y desarrollo en el período neonatal, así como también durante la infancia. Igualmente, intervienen en el desarrollo del intestino delgado del neonato y en los mecanismos de la respuesta inmune (5, 6).

Entre las sustancias bioactivas anteriormente descritas, tiene particular relevancia la leptina, una hormona de naturaleza proteica formada por 167 aminoácidos, codificada por el gen leptina (*lep*) y sintetizada principalmente en el tejido adiposo blanco. La función más importante de la leptina es la regulación neuroendocrina del apetito, ya que, al ejercer efectos anoréxicos sobre el sistema nervio-

so central, produce saciedad e interviene en la regulación del peso corporal (9, 10).

Estudios experimentales en ratones neonatos, han demostrado el incremento brusco de la leptina en el suero, inmediatamente después del nacimiento, por lo que se ha sugerido que esta hormona es esencial para el desarrollo de la vía hipotalámica, implicada en la regulación del balance energético y el apetito (11).

Por otra parte, existen evidencias que indican que esta hormona es producida por la placenta en humanos y se ha asociado con la ganancia de peso y el crecimiento y desarrollo durante la vida intrauterina; se ha demostrado a su vez, que sus concentraciones en suero reflejan la masa grasa corporal en cualquier etapa de la vida (12-15).

Diversos estudios han demostrado que la leptina está presente en la LH en las diferentes etapas de su evolución: calostro, leche de transición y madura. Es sintetizada en las células epiteliales de la glándula mamaria y posiblemente transferida desde la sangre. Su concentración varía a lo largo de la lactancia, y se ha reportado que es mayor en el calostro que en la leche madura (16-21); sin embargo, no se encontraron en la literatura revisada valores de referencia para la leptina en la LH.

En este mismo orden de ideas, hay evidencias que muestran una correlación positiva entre las concentraciones de la leptina en el suero, la leche y el índice de masa corporal (IMC) de mujeres que lactan en forma exclusiva, y se ha reportado una asociación entre los niveles de leptina en la LH y la ganancia de peso del neonato (20-24).

Los reportes de trabajos experimentales y clínicos sugieren que las moléculas bioactivas como la leptina, son esenciales para el desarrollo de la vía hipotalámica, implicada en la regulación del balance energético y el apetito del individuo. Es por ello que se consideró que la actividad de la leptina podía ser importante en la ventana crítica neonatal, y, por tanto, influir de manera determinante, a corto y largo plazo, sobre el crecimiento y la composición corporal del niño.

Sobre la base de las consideraciones anteriores, y partiendo de la posible relación entre la nutrición en las etapas tempranas de la vida y su efecto sobre la programación del crecimiento y la regulación del balance energético a corto y largo plazo, se decidió investigar las concentraciones de leptina en leche madura y en suero de madres que lactan en forma exclusiva, y analizar su relación con las medidas antropométricas de sus lactantes.

PACIENTES Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue no experimental, de campo, longitudinal de corte prospectivo. La población estuvo representada por mujeres con embarazo normal a término y lactantes que asistieron a la consulta de niños sanos en el Hospital Privado Centro Policlínico Valencia, Venezuela, durante el período marzo 2015 - febrero 2016. La muestra fue de tipo no probabilística intencional, estuvo conformada por 20 madres y sus lactantes, quienes mantuvieron la lactancia exclusiva desde el primer día del nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Los criterios de inclusión para las madres fueron los siguientes: mujeres sin patologías activas, sin medicación (antibióticoterapia) u otro fármaco que interfiriese con la producción de leche, y ausencia de mastitis. Los criterios de inclusión para los lactantes fueron los siguientes: edad gestacional entre 37 y 42 semanas, peso al nacer adecuado para la edad gestacional, ausencia de deformación o malformación fetal, ausencia de enfermedad gastrointestinal aguda o crónica u otra patología que afectara el crecimiento.

En las madres se determinó el IMC y se investigaron los valores de leptina en 20 muestras de leche madura y de suero sanguíneo en los meses 1, 3 y 6 del posparto, y en los lactantes se evaluó el desarrollo antropométrico en el momento del nacimiento y al cumplir 1, 3 y 6 meses de vida.

Previo consentimiento informado y la aprobación del protocolo de la investigación por el Comité de Ética del Centro Policlínico

Valencia, Venezuela, se recopilaron los datos clínico-epidemiológicos de las madres y los lactantes, en una ficha de registro diseñada por los investigadores. Para la evaluación antropométrica de las madres se utilizó una báscula romana médica acoplada a un tallímetro, y se determinaron el peso (kg) y la talla (cm). Las madres fueron pesadas descalzas y con bata desechable, en los meses 1, 3 y 6 después del parto. Con los datos obtenidos, se calculó el IMC usando la fórmula $IMC = \text{peso kg} / \text{talla m}^2$. Posteriormente las madres se clasificaron de acuerdo con los criterios de la OMS: bajo peso IMC (<18,5), normopeso IMC (18,5-24,9), sobrepeso IMC (25,0-29,9) y obesidad IMC (≥ 30). Con el fin de simplificar las categorías resultantes del IMC, las madres se agruparon en 2 clases: normopeso y sobrepeso.

En los 20 lactantes el peso y la talla se evaluaron utilizando una báscula digital con un infantómetro acoplado, en el momento del nacimiento y al cumplir 1, 3 y 6 meses de vida, simultáneamente se midió la circunferencia cefálica con una cinta métrica. Para la evaluación antropométrica de los lactantes se usaron las gráficas de crecimiento y desarrollo de la Fundación Centro de Estudios Sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACREDESA) (25). Todas las medidas antropométricas fueron efectuadas por el mismo investigador.

Procesamiento de la leche madura

Se obtuvieron 3 a 5 mL de leche madura (1,3 y 6 meses después del parto) mediante extracción manual y con la asepsia correspondiente. La muestra obtenida se trasladó en frío (4°C) hasta el laboratorio, y usando una modificación de la técnica reportada por Savino y col. (15) en una primera etapa se obtuvo la fase acuosa (leche descremada), mediante dos ciclos de centrifugación a 3.500 revoluciones por minuto (rpm) y 15°C, durante 5 y 10 minutos, respectivamente. A continuación, la fase acuosa fue homogeneizada mediante un mezclador de vórtice, 3 ciclos de 20 segundos con un intervalo de 15

segundos entre cada ciclo, esto con el fin de inducir una mayor rotura de glóbulos lipídicos y obtener más leptina libre (13). La fase acuosa se colocó en tubos cónicos de poliestireno estériles con PBS a una dilución 1:2 y se conservó a -20°C hasta el momento de determinar la leptina y previo a la determinación se homogeneizó de nuevo la muestra.

Procesamiento del suero sanguíneo materno

A cada paciente se le extrajeron 6 mL de sangre, la cual fue centrifugada a 3.500 rpm, durante 15 minutos y se obtuvo el suero, este se almacenó en tubos estériles a -20°C hasta su procesamiento para determinar la leptina.

Determinación de las concentraciones de leptina

Se determinaron las concentraciones de leptina en leche madura y suero sanguíneo materno, usando la técnica de ELISA tipo sándwich, según las instrucciones del kit comercial para la leptina (Leptin Sandwich ELISA, EIA-2395, DRG Diagnostics, Germany). Todas las determinaciones se efectuaron por duplicado. Se obtuvo el coeficiente de variación intra e interensayo para los controles alto y bajo de las concentraciones de leptina en suero sanguíneo y leche madura, los cuales fueron 37,2 ng/mL y 4,6 ng/mL en suero sanguíneo, respectivamente, así mismo en la leche madura el coeficiente de variación alto fue de 44,2 ng/mL y el bajo de 5,7 ng/mL.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron sistematizados en una tabla maestra en el programa Microsoft Excel, para luego ser procesados mediante el programa SPSS Statistics 19, a partir de las técnicas estadísticas descriptivas en tablas de medianas (rango intercuartil) y matrices de correlación. Para corroborar la tendencia de la normalidad de las variables en estudio se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, evidenciándose que no hubo tendencia a la normalidad de las mismas. Las concentraciones de leptina en leche madura y suero sanguíneo maternos se compararon en los diferentes momentos a través de la prueba no paramétrica Kruskal Wallis, lo mismo para las medidas antropométricas de los niños y las madres en los distintos momentos. Para comparar las medianas de leptina tanto en leche madura como en suero, según el IMC de las madres, en los distintos momentos se utilizó la prueba W de Mann Whitney (Wilcoxon). Fue evaluado el grado de correlación entre las variables (antropometría del lactante y el IMC de la madre) con el coeficiente de correlación ordinal de Spearman. Se adoptó como nivel de significancia estadística $p < 0,05$

RESULTADOS

Las características de las madres según el IMC se muestran en la Tabla I, se observó que, en el primer mes de estudio, la muestra se distribuyó en 50% normopeso y 50%

TABLA I
CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EL IMC DE LAS MADRES CON LACTANCIA EXCLUSIVA, AL 1, 3 Y 6 MESES POSPARTO

IMC de la madre	1 mes		3 meses		6 meses	
	n	%	n	%	n	%
Normopeso (IMC: 18,5-24,9),	10	50	12	60	12	60
Sobrepeso (IMC: 25,0-29,9)	10	50	8	40	8	40
Total	20	100	20	100	20	100

*IMC: Índice de Masa Corporal.

sobrepeso, mientras que a los 3 y 6 meses predominaron las madres con normopeso.

En la Tabla II se muestran los datos antropométricos de las madres y sus lactantes; se evidenció que hubo disminución del peso y del IMC en las madres, estadísticamente no significativa, mientras que, en los lactantes, al comparar las medianas de peso, talla y circunferencia cefálica al momento del nacimiento, y al cumplir 1, 3 y 6 meses de vida, se encontraron valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

En cuanto a las concentraciones de leptina en leche madura ($n=20$) y suero sanguíneo ($n=20$) de las madres, se observó que durante el periodo de estudio no variaron en la leche, pero si en el suero, en este último disminuyó progresivamente hasta que alcanzó el valor más bajo a los 6 meses del posparto, variación no estadísticamente significativa (Tabla III). Las concentraciones de leptina en el suero, en todas las determinaciones fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) que en la leche madura.

La correlación de las concentraciones de leptina en leche madura y suero sanguíneo con los datos antropométricos del lactante se muestra en la Tabla IV. La correlación en-

tre leptina en leche madura y el peso de los lactantes fue negativa al mes del nacimiento y positiva a los 3 y 6 meses de vida, mientras que, con la talla fue negativa en los meses 1 y 6 y positiva en el mes 3; estas variaciones en los registros de correlación con peso y talla no fueron estadísticamente significativas. En cuanto a la circunferencia cefálica de los lactantes y su correlación con la leptina en leche madura fue negativa y estadísticamente no significativa en las tres mediciones. Por otra parte, las concentraciones de leptina en el suero sanguíneo de las madres con el peso, la talla y la circunferencia cefálica de los lactantes presentaron una correlación positiva no significativa, con excepción de la talla de los lactantes en el mes 3, en el cual se registró el mayor valor y estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En la Tabla V se muestra la comparación de las concentraciones de leptina en leche madura y suero sanguíneo de las madres según el IMC en el posparto, puede observarse que la concentración de leptina en la leche, no presentó variaciones importantes según el IMC, a diferencia de las medianas de leptina en suero sanguíneo, que fueron más altas en los meses 1, 3 y 6 en las madres con sobrepeso ($p < 0,05$).

TABLA II
CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE MADRES CON LACTANCIA EXCLUSIVA Y SUS LACTANTES

Tiempo posparto	1 mes	3 meses	6 meses	Kw	P
Antropometría de las madres	<i>Xd-RI</i>	<i>Xd-RI</i>	<i>Xd-RI</i>		
Peso	63,6 – 20,8	62,2 – 19,1	58,25 – 22,35	1,427	NS
Talla	1,60 – 0,075	1,60 – 0,075	1,60 – 0,075	0,0	NS
IMC	24,98 – 5,20	24,14 – 6,26	22,64 – 6,63	2,35	NS
Edad del lactante	Al nacer	1 mes	3 meses	6 meses	Kw; p
Antropometría de los lactantes	<i>Xd-RI</i>	<i>Xd-RI</i>	<i>Xd-RI</i>	<i>Xd-RI</i>	
Peso	3390 – 620	4220,0 – 780,0	6210,0 – 990,0	7515,0 – 1290,0	68,66; 0,0*
Talla	49,0 – 2,0	56,0 – 3,0	63,0 – 2,5	68,5 – 3,5	73,46; 0,0*
Circunferencia Cefálica	35,25 – 1,5	37,75 – 2,0	41,25 – 1,85	44,6 – 1,2	69,60; 0,0*

*Denota diferencias estadísticamente significativas entre las medianas ($p < 0,05$).

IMC: Índice de Masa Corporal, Xd: mediana, RI: rango intercuartil, KW: prueba Kruskal Wallis. NS: No significativo.

TABLA III
COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LEPTINA EN LECHE MADURA Y SUERO DE MADRES CON LACTANCIA EXCLUSIVA, AL 1, 3 Y 6 MESES POSPARTO.

Momento	Leche madura <i>Xd - RI</i>	Suero <i>Xd - RI</i>	†W	P
1 mes	0,2 - 0,45	5,8 - 6,62	394,0	0,0000*
3 meses	0,2 - 0,45	4,5 - 5,82	387,0	0,0000*
6 meses	0,2 - 0,35	2,75 - 6,2	397,5	0,0000*
††KW	0,13	2,50	-----	
P	NS	NS	-----	

*Denota diferencias estadísticamente significativas entre las medianas ($p < 0,05$).

Xd: mediana, RI: rango intercuartil, W: prueba W de Mann Whitney, KW: prueba Kruskal Wallis. NS: No significativo.

TABLA IV
CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LEPTINA EN LECHE MADURA Y SUERO MATERNO CON LAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE LOS LACTANTES.

Leptina en Leche madura	1 mes (rs; P)	3 meses (rs; P)	6 meses (rs; P)
Antropometría del lactante			
Peso	-0,12; NS	0,12; NS	0,27; NS
Talla	-0,18; NS	0,06; NS	-0,17; NS
Circunferencia cefálica	-0,26; NS	-0,25; NS	-0,41; NS
Leptina en suero	1 mes (rs; P)	3 meses (rs; P)	6 meses (rs; P)
Antropometría del lactante			
Peso	0,16; NS	0,20; NS	0,29; NS
Talla	0,37; NS	0,47; 0,0402*	0,28; NS
Circunferencia cefálica	0,13; NS	0,06; NS	0,01; NS

*Denota correlación estadísticamente significativa entre las variables relacionadas ($p < 0,05$).

r_s : coeficiente de correlación ordinal de Spearman. NS: No significativo.

Al correlacionar las concentraciones de leptina en leche madura con los valores del IMC de las madres en los distintos momentos del estudio (Tabla VI), dichas correlaciones fueron positivas pero no significativas, en cambio se observó una correlación positiva y estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las concentraciones de leptina en el suero y el IMC de las madres.

DISCUSIÓN

Evidencias científicas demuestran que la leptina es producida en las células epiteliales de la glándula mamaria y en los adipocitos del tejido adiposo de la madre; es secretada hacia la leche o la sangre, y desde la sangre puede ser transportada a través de la circulación hacia la glándula mamaria y por ende

TABLA V

COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LEPTINA EN LECHE MADURA Y SUERO CON EL IMC DE MADRES CON LACTANCIA EXCLUSIVA, DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES POSPARTO.

Leptina en Leche madura	1 mes <i>Xd - RI</i>	3 meses <i>Xd - RI</i>	6 meses <i>Xd - RI</i>
IMC			
Normopeso	0,20 - 0,4 (n=10)	0,20 - 0,45 (n=12)	0,30 - 0,4 (n=12)
Sobrepeso	0,20 - 0,5 (n=10)	0,35 - 0,10 (n=7)	0,20 - 0,45 (n=8)
W	50	55	55
P	NS	NS	NS
Leptina en Suero	1 mes <i>Xd - RI</i>	3 meses <i>Xd - RI</i>	6 meses <i>Xd - RI</i>
IMC			
Normopeso	2,95 - 1,6 (n=10)	3,1 - 2,9 (n=12)	1,92 - 1,5 (n=12)
Sobrepeso	9,58 - 6,1 (n=10)	8,42 - 5,4 (n=7)	8,95 - 5,15 (n=8)
W	98	80	87
P	0,0003*	0,0150*	0,0029*

*Denota diferencias estadísticamente significativas entre las medianas ($p < 0,05$).

IMC: Índice de Masa Corporal, Xd: mediana, RI: rango intercuartil, W: prueba W de Mann Whitney. NS: No significativo.

TABLA VI

CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LEPTINA EN LECHE MADURA Y SUERO CON EL IMC DE MADRES CON LACTANCIA EXCLUSIVA, DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES POSPARTO.

IMC de la madre	1 mes rs; P	3 meses rs; P	6 meses rs; P
Leptina en LM	0,26; NS	0,23; NS	0,24; NS
Leptina en suero	0,73; 0,0014*	0,71; 0,0020*	0,74; 0,0013*

*Denota correlación estadísticamente significativa entre las variables relacionadas ($p \leq 0,05$).

**IMC: Índice de Masa Corporal.

r_s : coeficiente de correlación ordinal de Spearman.

a la leche materna (16, 26, 27). A pesar de numerosas investigaciones acerca de su presencia en suero sanguíneo y leche materna, y su posible efecto biológico, aún se debate su relación con el desarrollo antropométrico de los lactantes, la aparición de obesidad y otros desórdenes metabólicos (28).

Sobre la base de los anteriores planteamientos, se procedió en este estudio a analizar las concentraciones de leptina en leche madura y en el suero sanguíneo de madres que lactan en forma exclusiva y su relación con las medidas antropométricas de sus lac-

tantes. Se evidenció que la leptina estaba presente en la leche madura y que sus concentraciones eran constantes a los 1, 3 y 6 meses después del parto; así mismo, que las concentraciones de esta hormona en el suero eran más elevadas que en la leche y que descendieron progresivamente durante los 6 meses del posparto, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con el trabajo realizado por Schuster y col. (29) quienes encontraron concentraciones de leptina en leche madura similares a las reportadas en este trabajo, en

el mismo periodo de estudio, sin diferencias estadísticamente significativas.

Diversas investigaciones sugieren que las concentraciones de leptina en el suero reflejan la cantidad de tejido adiposo de la madre, el cual durante el embarazo se incrementa y redistribuye y es una importante fuente de energía para la madre que lacta en los primeros 6 meses de vida del niño (30, 31). Hardie y col. (32) reportaron que las concentraciones de leptina en suero de mujeres con embarazo normal a término, fueron significativamente más elevadas durante la gestación, sobre todo durante el segundo trimestre, comparadas con mujeres no embarazadas. Estos mismos investigadores demostraron que los niveles de dicha hormona disminuyeron significativamente en la circulación, después del parto. El aumento de la leptina en suero, durante el periodo de gestación se debe a la secreción de la misma tanto por el tejido adiposo de la madre como por la placenta (33). Otros estudios han demostrado que la leptina producida por la placenta puede contribuir con las modificaciones endocrinas del balance energético, tales como, la movilización de la grasa materna que se produce a partir de la segunda mitad del embarazo (34, 35).

Los resultados de este trabajo revelaron que la leptina en leche madura mantiene valores constantes y que estos son menores que en la sangre, con diferencias estadísticamente significativas, y coincidieron con lo reportado por los grupos de Savino y col. (36), Schuster y col. (29) y Weyermann y col. (27). Estos datos sugieren que la leptina presente en la leche madura es producto de la secreción local por las células epiteliales y que no parece ocurrir un transporte significativo hacia la glándula mamaria por vía sanguínea, lo que permite inferir que la producción de leptina en la glándula mamaria lactante -así como la síntesis de otros componentes presentes en la leche-, puede estar determinada por los requerimientos del lactante y posiblemente por su estado nutricional.

La correlación de las concentraciones de leptina en leche madura con el peso de los lactantes, en este estudio, evidenció que es negativa en el primer mes y positiva en el tercero y sexto mes, aunque no significativa. Estos hallazgos coinciden con los de Doneray y col. (20), quienes analizaron las concentraciones de leptina en leche de mujeres durante el primer mes del posparto. Los resultados anteriores sugieren que en el primer mes los nutrientes y moléculas bioactivas contenidas en la leche aún no han alcanzado concentraciones estables, y confirman el posible efecto de la leptina de la leche sobre la ganancia de peso a partir del primer mes de vida del lactante. En contraste con los resultados de Doneray y col. (20), y los de este trabajo, Schuster y col., no reportaron correlación entre las concentraciones de leptina en leche madura y el peso de los infantes, en los primeros seis meses de vida. Igualmente, Schuster y col. (29), no encontraron correlación entre las concentraciones de leptina en suero sanguíneo materno y peso, talla y circunferencia cefálica de los lactantes, a diferencia de estos resultados que mostraron una correlación positiva con estas mismas variables, aunque estadísticamente no significativa. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que además de la leptina otras moléculas como: la grelina, la adiponectina, la resistina y el factor de crecimiento parecido a la insulina 1(IGF-1), estarían implicadas en el desarrollo antropométrico del lactante y deberían ser estudiadas.

La correlación positiva y estadísticamente significativa, encontrada en este estudio, entre las concentraciones de leptina en el suero sanguíneo de la madre y el IMC, en los distintos momentos de esta investigación, es similar a los resultados reportados por Savino y col. (36), Miralles y col. (23), Schuster y col. (29) y Andreas y col. (37). Es importante destacar que las madres con sobrepeso registraron las mayores concentraciones de leptina en suero sanguíneo a lo largo del estudio, demostrando así una relación entre dichas concentraciones de leptina y la adiposidad de la madre.

Finalmente, los resultados de este trabajo confirman los reportes de estudios previos acerca de la presencia de leptina en leche madura con valores casi invariables, así como la disminución de su concentración en suero sanguíneo materno desde el primero al sexto mes del posparto, y sugieren que la producción local puede tener mayor importancia que la transferencia desde la sangre. Las pruebas de correlación no permiten establecer conclusiones acerca del efecto de la leptina sobre el crecimiento antropométrico del lactante, quizás debido al tamaño de la muestra y a la necesidad de investigar además de la leptina otras moléculas bioactivas, antes mencionadas, implicadas en la regulación del balance energético, en suero sanguíneo materno y leche madura, de mujeres con normopeso y sobrepeso, que lactan en forma exclusiva, y de ser posible en sus lactantes, de esta manera se lograría una mejor aproximación a la participación de estas hormonas, en el crecimiento y desarrollo de los lactantes.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por Fundación Empresas Profit.

Al Profesor Amilcar Pérez por el análisis estadístico de los resultados del trabajo.

REFERENCIAS

1. **Dattilo AM, Birch L, Krebs NF, Lake A, Taveras EM, Saavedra JM.** Need for early interventions in the prevention of pediatric overweight: a review and upcoming directions. *J Obes* 2012; (2012) : 1-18.
2. **Organización Mundial de la Salud, UNICEF.** Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño 2003.
3. **Lamb MM, Dabelea D, Yin X, Ogden LG, Klingensmith GJ, Rewers M, Norris JM.** Early-life predictors of higher body mass index in healthy children. *Ann Nutr Metab* 2010; 56(1):16-22.
4. **Koletzko B, Brands B, Grote V, Kirchberg FF, Prell C, Rzehak P, Uhl U, Weber M.** Long-term health impact of early nutrition: the power of programming. *Ann Nutr Metab* 2017; 70:161-169.
5. **Guardamagna O, Abello F, Cagliero P and Lughetti L.** Impact of nutrition since early life on cardiovascular prevention. *Ital J Pediatr* 2012; 38(73): 1-10.
6. **ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Fleischer Michaelsen K, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J.** Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(1):112-125.
7. **Kramer MS, Kakuma R.** The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:63- 77.
8. **Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A.** Impact of breast-milk on IQ, brain size and white matter development. *Pediatr Res* 2010;67(4):357-362.
9. **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372 (6505):425-432.
10. **Argente J, Chowen J.** Nuevas funciones neuroendocrinas de la leptina. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5: 43-52.
11. **Koistinen H, Koivisto V, Andersson S, Karonen S, Kontula K, Oksanen L, Teramo K.** Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10):3328-3330.
12. **Münzberg H, Morrison CD.** Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; 64(1): 13-23.
13. **Koistinen HA, Koivisto, VA, Andersson S, Karonen SL, Kontula K, Oksanen L, Teramo KA.** Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10):3328-3330.
14. **Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, Ho SC, Chu CH.** Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation

- with birth weight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(1):88-93.
15. **Savino F, Liguori SA, Fissore MF, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, Silvestro L, Miniero R.** Looking for a relationship between serum leptin concentration and body composition parameters in healthy term infants in the first six months of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(3):348-351.
 16. **Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, De Johnston J, Lancey ED, Hassink SG, Funanage VL.** Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83 (5):1810-1813.
 17. **Methar, Petrova A.** Biologically active breast milk proteins in association with very preterm delivery and stage of lactation. *J Perinatol* 2011;31: 58-62.
 18. **Karatas Z, Aydogdu SD, Dinleyici EC, Colak O, Dogruel N.** Breast milk ghrelin, leptin, and fat levels changing from milk to hindmilk: is that important for self-control of feeding? *Eur J Pediatr* 2011; 170 (10): 1273-1280.
 19. **Icol YO, Hizli ZB, Ozkan T.** Leptin concentration in breastmilk and its relationship to duration of lactation and hormonal status. *Int Breastfeed J* 2006; 1(21): 1-9.
 20. **Doneray H, Orbak Z, Yildiz L.** The relationship between breast milk leptin and neonatal weight gain. *Acta Paediatr* 2009; 98: 643-647.
 21. **Schueler J, Alexander B, Hart AM, Austin K and Lardon-Meyer DE.** Presence and dynamics of leptin, GLP-1, and PYY in human breast milk at early postpartum. *Obesity* 2013; 21(7):1451-1458.
 22. **Uysal FK1, Onal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmenc U, Ardicolu Y.** Breast milk leptin :its relationship to maternal and infant adiposity. *Clin Nutr* 2002; 21(2):157-160.
 23. **Miralles O, Sanchez J, Palou A, Pico C.** A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity* 2006;14(8):1371-1377.
 24. **Verzura J.** Concentraciones de leptina en suero y leche madura de madres que lactan en forma exclusiva y su relación con las medidas antropométricas de sus hijos. Valencia, Venezuela; 2017. Trabajo de tesis para optar al grado de Magíster en Nutrición en la Universidad de Carabobo, no publicada.
 25. **Espinoza I.** Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y adolescente. *AVPP* 1998; 61, S1: 1-53.
 26. **Bronsky J, Mitrova K, Karpisek M, Mazoch J, Durilova M, Fisarkova B, Stechova K, Prusa R, Nevoral J.** Adiponectin, AFABP, and leptin in human breast milk during 12 months of lactation. *J Pediatr Gastroenterol* 2011; 52:474-477.
 27. **Weyermann M, Beermann C, Brenner H, Rothenbacher D.** Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. *Clin Chem* 2006; 52 (11): 2095-2102.
 28. **Çatlı G, Dünder N, Dünder B.** Adipokines in breast milk: an update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6(4):192-201.
 29. **Schuster, S Hechler, C, Gebauer C, Kiess W, Kratzsch J.** Leptin in maternal serum and breast milk: association with infants' body weight gain in a longitudinal study over 6 months of lactation. *Pediatr Res* 2011; 70(6):633-637.
 30. **Sánchez Ramírez WJ.** Cambios Fisiológicos Durante el Embarazo. 1ra edición Caracas: Centro de Atención Nutricional Infantil Antímano CANIA; 2014, p 5-43.
 31. **Rached Sosa I.** Evaluación y Manejo Nutricional de la Embarazada. Caracas: Centro de Atención Nutricional Infantil Antímano CANIA; 2014, p 81-136.
 32. **Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P.** Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1997; 47 (1): 101-106.
 33. **Perez-Perez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, Manuel Fernandez-Sanchez M, Varone C, Sanchez-Margalet V.** Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med* 2018; 22 (2): 716-727.
 34. **Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG.** Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans* 2001; 29(2): 57-63.
 35. **Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K.** Non-adipose tissue production of leptin: leptin

- as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029–1033.
36. **Savino F, Liguori SA, Petrucci E, Lupica MM, Fissore MF, Oggero R, Silvestro L.** Evaluation of leptin in breast milk, lactating mothers and their infants. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(9):972-977.
37. **Andreas NJ, Hyde MJ, Herbert BR, Jeffries S, Santhakumaran S, Mandalia S, Holmes E, Modi N.** Impact of maternal BMI and sampling strategy on the concentration of leptin, insulin, ghrelin and resistin in breast milk across a single feed: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2016; 6(7):1-9.