



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE POSTGRADO  
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN



**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**

**AUTOR: JULIE VERZURA  
TUTOR: SIOLY MORA DE ORTA  
AÑO: 2017**

**RESUMEN**

La programación temprana de la nutrición está influenciada por la lactancia exclusiva. La leche humana contiene hormonas que regulan el crecimiento y maduración de los diferentes órganos del niño. Diversos estudios han demostrado la presencia de leptina, hormona implicada en la regulación del apetito, que produce saciedad y regula el peso corporal. Por el método de ELISA, se investigaron las concentraciones de leptina en suero materno y leche madura de 20 madres que dieron lactancia materna exclusiva, y se relacionaron con las medidas antropométricas de sus hijos, durante los primeros seis meses de vida. Las concentraciones de leptina en leche madura se mantuvieron constantes, mientras que en suero disminuyeron ( $p > 0,05$ ). Las concentraciones de leptina en suero fueron significativamente mayores al compararlas con la leche madura ( $p < 0,05$ ). Las mujeres clasificadas con sobrepeso u obesidad, registraron las mayores concentraciones de leptina en suero. Se observó una correlación positiva, entre las concentraciones de leptina en suero, leche e IMC de las madres ( $p < 0,05$ ) y el peso, talla y circunferencia cefálica de los lactantes ( $p > 0,05$ ). Estos resultados sugieren que la leche madura contiene leptina, hormona relacionada con el desarrollo antropométrico de los infantes en los primeros seis meses de vida, y puede estar implicada en el efecto protector que ejerce a corto, mediano y largo plazo en la programación metabólica del niño.

**Palabras claves:** Leche madura, leptina, programación temprana de la nutrición



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE POSTGRADO  
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN



**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**

AUTOR: JULIE VERZURA  
TUTOR: SIOLY MORA DE ORTA

BÁRBULA, JULIO DE 2017



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE POSTGRADO  
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN



**ABSTRACT**

CONCENTRATIONS OF LEPTINE IN SERUM AND MATURE MILK OF MOTHERS WHO LATE IN AN EXCLUSIVE WAY AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE ANTHROPOMETRIC MEASURES OF THEIR CHILDREN

AUTHOR: JULIE VERZURA

TUTOR: SIOLY MORA DE ORTA

YEAR: 2017

Early nutrition programming is influenced by exclusive breastfeeding. Human milk contains hormones that regulate the growth and maturation of different organs of the child. Several studies have shown the presence of leptin, a hormone involved in the regulation of appetite, which produces satiety and regulates body weight. By means of the ELISA method, the leptin concentrations in maternal serum and mature milk of 20 mothers who gave exclusive breastfeeding were investigated, and they were related to the anthropometric measurements of their children, during the first six months of life. The concentrations of leptin in mature milk remained constant, whereas in serum they decreased ( $p > 0.05$ ). The concentrations of leptin in serum were significantly higher when compared with mature milk ( $p < 0.05$ ). Women classified as overweight or obese registered the highest concentrations of serum leptin. A positive correlation was observed between the concentrations of leptin in the serum, milk and BMI of the mothers ( $p < 0.05$ ) and the weight, height and cephalic circumference of the infants ( $p > 0.05$ ). These results suggest that mature milk contains leptin, a hormone related to the anthropometric development of infants in the first six months of life, and may be involved in the protective effect that exerts in the short, medium and long term in the child's metabolic programming. .

Key words: Mature milk, leptin, early nutrition programming

Universidad de Carabobo



Valencia – Venezuela

Facultad de Ciencias de la Salud



Dirección de Asuntos Estudiantiles  
Sede Carabobo

## ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Grado titulado:

### 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

Presentado para optar al grado de **Magíster en Nutrición**, por el (la) aspirante:

**VERZURA D., JULIE**  
C.I. V- 14754111

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Sioly Mora de Orta C.I. 3038143, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **14/07/2017**

**Prof. María Elena Cruces** (Pdte)

C.I. 12931349.

Fecha: 14/07/17

**Prof. Milagros Pontiles**

C.I. 3.921.045

Fecha: 14.06.2017

**Prof. María Tomat**

C.I. 5.388.751

Fecha: 14-07-2017

TG: 128-16

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Sioly Mora de Orta, por ser mi guía espiritual, ejemplo profesional y académico, orientando así mi formación integral.

A la Dra. Mercedes Materan y Dra. Milagros Pontiles por sus acertadas orientaciones académicas.

A la Lic. Sarah Bethencourt por transmitirme sus conocimientos metodológicos.

A la Lic. Angélica Rodríguez, por su apoyo incondicional.

Al Prof. Amilcar Pérez, por enseñarme y estar dispuesto en todo momento a impartir sus conocimientos.

Al Lic. Robert Tovar, por su paciencia y ayuda en todo momento.

Al Econ. Hilario Cortez por su ayuda financiera.

A mis amigos: Daniel Cortez, Loida Ponce, Patricia del Risco, quienes siempre estuvieron dispuestos a ayudar.

A todo el personal de UNIVENIN.

A todos mil gracias...

## INDICE

Resumen.....	iii
Agradecimientos.....	v
Introducción.....	7
Materiales y métodos.....	13
Resultados.....	16
Discusión.....	24
Referencias bibliográficas.....	28

## INTRODUCCIÓN

El periodo entre la concepción y los dos años de edad constituyen una etapa importante denominada ventana de tiempo crítica o de oportunidad, para la maduración y crecimiento de los diferentes órganos y sistemas del niño. La etapa neonatal y los primeros seis meses de vida son vulnerables a los cambios relacionados con la nutrición, por lo tanto puede afectar la composición corporal, así como también el patrón de crecimiento del individuo. Es así como la programación temprana de la nutrición, determina como la calidad y cantidad de nutrientes pueden originar respuestas endocrino-metabólicas, que conducen a alteraciones permanentes las cuales se manifiestan décadas después. Luego del nacimiento ejercen efectos sobre esta programación la lactancia exclusiva y la alimentación complementaria (comienzo oportuno, cantidad y calidad) hasta los dos años de vida. (1, 2).

Diferentes estudios han demostrado que la lactancia materna exclusiva, tiene efectos beneficiosos en la reducción del riesgo de desarrollar obesidad infantil y del adulto. Así mismo, 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 (3). Además se ha asociado con una disminución de la aparición de enfermedades inmunológicas, a corto y largo plazo (4, 5, 6).

La leche humana es un fluido complejo secretado por la glándula mamaria, estable en su composición pero variable en la concentración de sus metabolitos (macro y micronutrientes) de acuerdo con la edad gestacional del nacimiento, las etapas de la lactancia, los diferentes momentos del día, en una lactada y según el estado nutricional de la madre. Tomando en consideración la etapa de la lactancia la leche se denomina: calostro, producida en los primeros 5 días del postparto, leche de transición, entre los 6 y 20 días, y leche madura, a partir de los 20 días (3).

En la leche humana se encuentran todos los nutrientes fundamentales, en concentraciones ajustadas a los requerimientos del lactante: carbohidratos, lípidos, principalmente en glóbulos emulsificados, proteínas como la caseína, en dispersión coloidal, y otras proteínas del tipo de inmunoglobulinas, enzimas, hormonas, alfa lactalbúmina, lactoferrina, así como, sales en solución, vitaminas y citoquinas que tienen un papel relevante en la regulación de la respuesta inmunitaria. Todos estos factores favorecen al desarrollo antropométrico, y el crecimiento y maduración de los diferentes órganos y sistemas del niño (3, 4).

Por otra parte, en la leche humana están presentes hormonas como la leptina, la adiponectina, la grelina y la resistina y factores de crecimiento como el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1), cuyas funciones están relacionadas con el balance energético, la ingesta de alimentos y en consecuencia la regulación del peso corporal. Estas son sustancias bioactivas reguladoras del metabolismo de la glucosa y los lípidos, por lo tanto cumplen un importante papel en la modulación del crecimiento y desarrollo durante 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.

De las sustancias bioactivas anteriormente descritas, tiene particular relevancia la leptina, una proteína de 167 aminoácidos producto del gen obesidad (ob), descubierta por Friedman y cols. en la década de los 90. Es una hormona sintetizada principalmente por el tejido adiposo blanco y las concentraciones de la misma son directamente proporcionales a la cantidad de la masa grasa (7).

Diversos estudios han demostrado que la leptina está implicada en la regulación neuroendocrina del apetito, produciendo saciedad (efectos anorexígenos sobre el sistema nervioso central) y en el metabolismo energético, regulando el peso corporal (8, 9, 10). Así mismo existen evidencias que indican, que es producida por la placenta y se ha asociado a la ganancia de peso, al crecimiento y al desarrollo durante la vida

intrauterina. También, se ha demostrado que sus concentraciones en suero, reflejan la masa grasa corporal en cualquier etapa de la vida (11-13)

El crecimiento durante la vida fetal está relacionado con cambios específicos en los niveles de leptina, por ejemplo: los neonatos pequeños para la edad gestacional tienen niveles bajos al nacer, comparados con los neonatos con peso adecuado, y con los grandes para la edad gestacional, quienes presentan elevadas concentraciones. Estudios realizados en ratones muestran un aumento brusco de las concentraciones de leptina inmediatamente después del nacimiento, lo cual sugiere que dicha sustancia es esencial para el desarrollo de la vía hipotalámica, implicada en la regulación del balance energético y el apetito. Es así como, su actividad es esencial en la ventana crítica neonatal (14).

La leptina ha sido previamente identificada en la leche materna. Su síntesis es llevada a cabo por las células epiteliales de la glándula mamaria y es secretada en forma de glóbulos lipídicos. Aunque no existen valores de referencia en la leche humana, diversos estudios han demostrado que está presente en el calostro, leche de transición y madura, variando sus concentraciones a lo largo de la lactancia (15-17). Es importante destacar que dicha hormona puede ser transferida desde la sangre hacia la leche materna y se ha demostrado que sus concentraciones, son significativamente menores en la leche madura comparada con el calostro, siendo las concentraciones al principio y al final de las lactadas similares (18-20).

La leptina contenida en la leche materna puede ingresar al organismo del lactante a través del aparato gastrointestinal, debido a la permeabilidad de la mucosa entérica, participando activamente en la regulación endocrina e inmunológica en el mismo (21). Existe una amplia interacción de la hormona con sus receptores periféricos que se encuentran en las vías de los plexos nerviosos del tubo digestivo. También se ha descrito que la hormona puede alcanzar el sistema nervioso central a través de la circulación sanguínea (22).

En este mismo orden de ideas, evidencias científicas muestran que existe una correlación positiva entre las concentraciones de leptina en el suero, la leche y el índice de masa corporal (IMC) de mujeres que lactan de forma exclusiva. También, se ha reportado una asociación entre los niveles de leptina en la leche humana y la ganancia de peso del neonato (19,23-26).

Aunque la leche humana y las fórmulas infantiles, proporcionan una ganancia de peso en el niño similar en los primeros tres meses de vida, los lactantes alimentados con leche materna, luego de los tres meses presentan un patrón crecimiento y ganancia de peso más lento, hasta el primer año de vida, en comparación con los niños alimentados con fórmulas. Posiblemente, la frecuencia y la cantidad de leche recibida en los dos tipos de alimentación es diferente, y puede tener influencia en cuanto a la ganancia de peso, pues los niños alimentados con leche humana, ingieren pocas cantidades con mayor frecuencia, en cambio los alimentados con fórmulas, ingieren elevadas cantidades con menor frecuencia (27,28).

La diferencia de comportamiento en los patrones de crecimiento de los niños que reciben lactancia materna exclusiva y fórmulas, se ha atribuido a que la leche humana tiene una composición especial, con hormonas y factores de crecimiento, (leptina, grelina, adiponectina y el IGF-1) y otros nutrientes, relacionados con los mecanismos fisiológicos del apetito, saciedad y balance de la energía; cuya presencia y sus efectos, en el niño que recibe fórmulas infantiles, son controversiales. (29).

Por lo tanto, la sustitución de la lactancia materna y la complementación con leche artificial (fórmulas infantiles), aunque puede ser una alternativa aceptable para suplir las necesidades nutricionales de los niños, en ciertas condiciones, debe tomarse en cuenta ya que su composición es muy diferente a la de la leche humana, sobre todo en cuanto a la densidad calórica, composición de los nutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas), sabor y digestibilidad (30, 31). Es por ello que se ha planteado que las

fórmulas infantiles, pueden ser potencialmente responsables de algunos de los desequilibrios, por consiguiente, existen controversias en relación con su capacidad para proporcionar la nutrición adecuada durante los primeros años de vida (31).

Con base en los conocimientos sobre la composición e interacción dinámica de los componentes de la leche humana con el organismo de neonatos y lactantes, en los últimos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Europea de Nutrición, Hepatología y Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN) recomiendan lactancia exclusiva, durante los primeros seis meses de vida, y complementada hasta el año de edad, o más allá si la madre y el niño así lo desean (4). Así mismo, la nutrición complementaria debe ser iniciada en el momento apropiado (entre las 17 y 20 semanas) y debe tener una adecuada distribución de los macronutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas), este conjunto de conductas puede ser de vital importancia para la prevención de enfermedades durante la infancia y la adolescencia (32).

Sobre la base de las consideraciones anteriores, y partiendo de la posible relación entre la nutrición en 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 planteó como objetivo general en el siguiente trabajo, investigar las concentraciones de leptina en suero y leche madura de madres que lactan en forma exclusiva, y analizar su relación con las medidas antropométricas de sus hijos, controlados en la consulta externa de niños sanos en un Centro Clínico Privado de Valencia Edo. Carabobo.

Para la consecución del objetivo anteriormente planteado, se establecieron los siguientes objetivos específicos: Comparar las concentraciones de leptina en leche madura y en suero de madres que lactan de forma exclusiva, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses post-parto, describir características antropométricas de las madres que lactan en forma exclusiva y sus hijos al nacer, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses

de vida, relacionar las concentraciones de leptina en leche madura y suero de madres que lactan de forma exclusiva, con el peso, talla y circunferencia cefálica en los lactantes, al nacer, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de vida, relacionar las concentraciones de leptina en leche madura y suero, con el IMC de las madres, durante los primeros seis meses post-parto.

Como las sustancias bioactivas contenidas en la leche humana, fundamentalmente la leptina, son esenciales para el desarrollo de la vía hipotalámica, implicada en la regulación del balance energético y el apetito del individuo. Consideramos que la actividad de la leptina puede ser importante en la ventana crítica neonatal, por lo que la interacción de esta sustancia puede ser determinante sobre el crecimiento y la composición corporal del niño a corto y largo plazo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue de tipo descriptivo, bajo la modalidad correlacional. El diseño adoptado fue el 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 externa de niños sanos en un Centro Clínico Privado, del Edo. Carabobo, durante el período Marzo de 2015 a Febrero de 2016. La muestra, fue de tipo no probabilística intencional, y estuvo conformada por 20 embarazadas que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: mujeres sanas entre 25- 40 años de edad, sin medicación (antibioticoterapia) o algún fármaco que interfiera con la producción de leche y ausencia de mastitis, previa firma del consentimiento informado. Los criterios de inclusión en el caso de los lactantes fueron: 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 afecte el crecimiento.

De las madres, se recopilaron los datos clínico-epidemiológicos mediante una ficha de registro diseñada por los investigadores. En cuanto a los datos antropométricos de las madres, se utilizó una báscula romana medica acoplada a un tallímetro, para determinar el peso y la talla respectivamente, al mes, a los tres meses y seis meses postparto, posteriormente se calculó el Índice de Masa Corporal con la siguiente fórmula ( $IMC = \text{peso kg}/\text{talla m}^2$ ) y se clasificó de acuerdo a los criterios de la OMS: Bajo Peso ( $<18,5$ ), Normopeso ( $18,5-24,9$ ), Sobrepeso ( $25,0-29,9$ ) y Obesidad ( $\geq 30$ ).

De los 20 lactantes, hijos de las madres estudiadas, se evaluó el desarrollo antropométrico al nacer, al mes, a los tres meses y a los seis meses, utilizándose una báscula digital con un infantómetro acoplado, para determinar peso y talla respectivamente. Para medir la circunferencia cefálica se utilizó una cinta métrica.

Para el procesamiento de la leche, previo consentimiento informado, se obtuvieron de 3 a 5 mL de leche madura (al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de post-parto) mediante extracción manual y con la asepsia correspondiente. La muestra obtenida se trasladó en frío (4 °C) hasta el laboratorio, donde posteriormente se centrifugó a 3.500 revoluciones por minuto (rpm) a 15 °C por 5 minutos, y se obtuvo una capa grasa, una fase acuosa y un botón celular. Usando aplicadores de madera se procedió a eliminar la capa grasa. Seguidamente se realizó una segunda centrifugación a 3.500 rpm, a 15 °C por 10 minutos. A continuación, se tomó la fase acuosa y se colocó en tubos cónicos de poliestireno estériles con PBS a una dilución 1:2 y se conservó a –20 °C, hasta la determinación de la concentración de leptina. Antes de la determinación de las concentraciones de leptina, se homogeneizó la muestra mediante un mezclador de vórtice para inducir la rotura de los glóbulos lipídicos y así liberar la leptina (3 ciclos de 20 segundos con un intervalo de 15 segundos entre cada ciclo).

Para el procesamiento del suero materno se obtuvieron 6 ml de muestra sanguínea de cada paciente, mediante venopunción de la región flexora del codo, previa asepsia y antisepsia; la muestra fue colocada en tubos sin anticoagulante y se trasladó en frío 4 °C, hasta el laboratorio para su procesamiento. Las muestras fueron centrifugadas a 3.500 rpm, durante 15 minutos, obteniéndose un precipitado celular y una capa superior soluble, correspondiente al suero. Usando pipetas Pasteur se separó el suero suavemente, y se colocó en tubos cónicos de poliestireno estériles; finalmente se conservaron todas las muestras a –20 °C, hasta la determinación de la concentración de leptina.

Se determinaron las concentraciones de leptina en leche madura y suero materno mediante la técnica de ELISA tipo sándwich, según las instrucciones del kit comercial para la leptina (Leptin Sandwich ELISA, EIA-2395, DRG Diagnostics, Germany). En esta técnica un anticuerpo policlonal anti leptina es inmovilizado (adsorción) en las paredes de los pozos de la placa de poliestireno. La molécula de leptina presente, en estándares y muestra, forma un complejo antígeno-anticuerpo al

reaccionar con el correspondiente anticuerpo adsorbido en las paredes del pozo. Este complejo se pone en evidencia al agregar un anticuerpo policlonal anti-leptina marcado con una enzima y el sustrato específico para la enzima, en este caso Tetrametilbenzidina (TMB), donde la interacción de la enzima con su sustrato produce una reacción colorimétrica. La reacción es detenida por una solución “Stop Solution 1X”, pudiéndose determinar la Densidad Óptica (DO), de cada pozo, dentro de los 30 minutos siguientes, usando un lector de ELISA con un filtro entre 450 y 630 nm. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado. Valores esperados en suero Hombres:  $3,84 \pm 1,79$  ng/mL Mujeres:  $7,36 \pm 3,73$  ng/mL, sensibilidad: 1,0 a 100 ng/mL.

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 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 hay tendencia a la normalidad de las mismas.

Las concentraciones de leptina en leche madura y suero se compararon a través de la prueba W de Mann Whitney (Wilcoxon) en los distintos momentos y según estos mismos momentos, a partir de la prueba Kruskal Wallis. El grado de correlación entre las variables, la antropometría del lactante y el IMC de la madre se evaluó con el coeficiente de correlación ordinal de Spearman. Se adoptó como nivel de significancia estadística P con valores inferiores a 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

TABLA N° 1

**COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LEPTINA EN SUERO Y LECHE MADURA DE MADRES QUE LACTAN EN FORMA EXCLUSIVA, AL MES, A LOS 3 MESES Y A LOS 6 MESES. CONSULTA EXTERNA DE NIÑOS SANOS EN UN CENTRO CLÍNICO PRIVADO DE VALENCIA EDO. CARABOBO. AÑOS 2015 – 2016**

Leptina Momento	Leche madura <i>Xd – RI</i>	Suero <i>Xd – RI</i>	W	P valor
1 mes	0,2 – 0,45	5,8 – 6,62	394,0	<b>0,0000*</b>
3 meses	0,2 – 0,45	4,5 – 5,82	387,0	<b>0,0000*</b>
6 meses	0,2 – 0,35	2,75 – 6,2	397,5	<b>0,0000*</b>
KW	0,13	2,50	-----	
P valor	0,9327	0,2872	-----	

Fuente: Datos propios de la Investigación (Verzura; 2016)

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

### Resumen Estadístico

En la muestra de estudio, la leptina en leche madura al primer mes registró una mediana de 0,2 ng/mL con un valor mínimo de 0,0 ng/mL y un máximo de 1,6 ng/mL; en suero la mediana de leptina fue de 5,8 ng/mL, con un valor mínimo de 1,0 ng/mL y un máximo de 27,2 ng/mL

Al tercer mes en leche madura, la mediana de leptina fue igualmente de 0,2 ng/mL, con un valor mínimo de 0,0 ng/mL, un máximo de 3,6 ng/mL y en suero la mediana fue de 4,5, con un valor mínimo de 1,15 ng/mL y un máximo de 23,2 ng/mL.

Al sexto mes la mediana de leptina en leche madura se mantuvo en 0,2 ng/mL, con un valor mínimo de 0,0 ng/mL y un máximo 1,1 ng/mL; mientras que en suero la

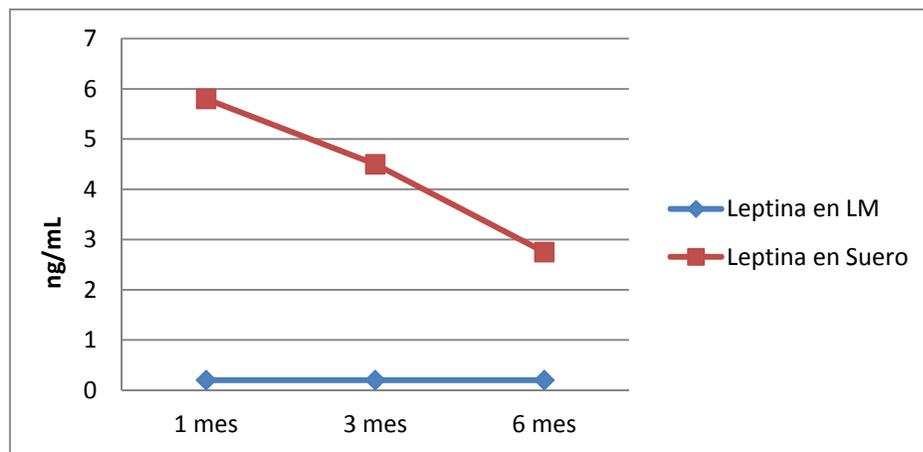
mediana fue de 2,75 ng/mL, con un valor mínimo de 0,88 ng/mL y un máximo de 17,7 ng/mL.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de leptina en leche madura y en suero en los distintos momentos del estudio ( $p < 0,05$ ), siendo las medianas de la leptina en suero mayores que las registradas en leche madura.

Aunque se registra una disminución en las medianas de leptina en suero desde el primer hasta el sexto mes, tales diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

### GRÁFICO N° 1

**POLÍGONO DE FRECUENCIAS PARA LA REPRESENTACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LEPTINA EN SUERO Y EN LECHE MADURA DE MADRES QUE LACTAN EN FORMA EXCLUSIVA, AL MES, A LOS 3 MESES Y A LOS 6 MESES. CONSULTA EXTERNA DE NIÑOS SANOS EN UN CENTRO CLÍNICO PRIVADO DE VALENCIA. EDO. CARABOBO. AÑOS 2015 – 2016**



Fuente: Datos propios de la Investigación (Verzura; 2016)

**TABLA N° 2**

**CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE LAS MADRES QUE LACTAN EN FORMA EXCLUSIVA Y SUS HIJOS, AL NACER, AL MES, A LOS 3 MESES Y A LOS 6 MESES DE VIDA. CONSULTA EXTERNA DE NIÑOS SANOS EN UN CENTRO CLÍNICO PRIVADO DE VALENCIA EDO. CARABOBO. AÑOS 2015 – 2016**

<b>Momento Antropometría de los hijos</b>	<b>Al nacer <i>Xd – RI</i></b>	<b>1 mes <i>Xd – RI</i></b>	<b>3 meses <i>Xd – RI</i></b>	<b>6 meses <i>Xd – RI</i></b>	<b>Kw; P valor</b>
<b>Peso</b>	3390 – 620	4220,0 – 780,0	6210,0 – 990,0	7515,0 -1290,0	68,66; <b>0,0*</b>
<b>Talla</b>	49,0 – 2,0	56,0 – 3,0	63,0 – 2,5	68,5 – 3,5	73,46; <b>0,0*</b>
<b>Circunf. Cefálica</b>	35,25 – 1,5	37,75 – 2,0	41,25 – 1,85	44,6 – 1,2	69,60; <b>0,0*</b>

<b>Momento Antropometría de las madres</b>	<b>1 mes <i>Xd – RI</i></b>	<b>3 meses <i>Xd – RI</i></b>	<b>6 meses <i>Xd – RI</i></b>	<b>Kw</b>	<b>P valor</b>
<b>Peso</b>	63,6 – 20,8	62,2 – 19,1	58,25 – 22,35	1,427	0,4899
<b>Talla</b>	1,60 – 0,075	1,60 – 0,075	1,60 – 0,075	0,0	1,0
<b>IMC</b>	24,98 – 5,20	24,14 – 6,26	22,64 – 6,63	2,35	0,3083

Fuente: Datos propios de la Investigación (Verzura; 2016)

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

En los lactantes en estudio se evidenció un aumento estadísticamente significativo, del peso, talla y circunferencia cefálica en los diferentes puntos de cortes, ( $p < 0,05$ ), registrándose la menor mediana al momento del nacimiento y la mayor a los 6 meses.

En el caso de las madres, el peso disminuyó desde el primer mes hasta el sexto mes; la talla se mantuvo y el índice de masa corporal disminuyó desde el primer mes hasta el sexto mes; sin embargo tales diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ )

**TABLA N° 3**

**CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EL IMC DE LAS MADRES QUE LACTAN EN FORMA EXCLUSIVA, AL MES, A LOS 3 MESES Y A LOS 6 MESES POS-PARTO. CONSULTA EXTERNA DE NIÑOS SANOS EN UN CENTRO CLÍNICO PRIVADO DE VALENCIA EDO. CARABOBO. AÑOS 2015 – 2016**

IMC de la madre	1 mes		3 meses		6 meses	
	f	%	f	%	f	%
Bajo Peso (<18,5)	1	5	0	0	1	5
Normopeso (18,5-24,9)	9	45	12	60	11	55
Sobrepeso (25,0-29,9)	7	35	7	35	7	35
Obesidad (≥30)	3	15	1	5	1	5
Total	20	100	20	100	20	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Verzura; 2016)

En el primer mes del estudio predominaron aquellas madres clasificadas como normopesas con un 45% (9 casos), seguidas de aquellas con sobrepeso (35% = 7 casos). Al tercer mes siguieron predominando las madres clasificadas como normopesas con un 60% (12 casos), seguidas de aquellas con sobrepeso (35% = 7 casos). De modo similar en el sexto mes la mayoría de las madres fueron normopesas con un 55% (11 casos) seguidas de aquellas clasificadas con sobrepeso (35%= 7 casos).

**TABLA N° 4**

**MATRIZ DE CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LEPTINA EN LECHE MADURA Y SUERO MATERNO CON EL PESO, TALLA Y CIRCUNFERENCIA CEFÁLICA EN LOS LACTANTES, AL MES, A LOS 3 MESES Y A LOS 6 MESES. CONSULTA EXTERNA DE NIÑOS SANOS EN UN CENTRO CLÍNICO PRIVADO DE VALENCIA EDO. CARABOBO. AÑOS 2015 – 2016**

<b>Leptina en LM</b>			
<b>Antropometría del lactante</b>	<b>1 mes</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>
	<b>(r<sub>s</sub>; P valor)</b>	<b>(r<sub>s</sub>; P valor)</b>	<b>(r<sub>s</sub>; P valor)</b>
Peso	-0,12; 0,6008	0,12; 0,6156	0,27; 0,2405
Talla	-0,18; 0,4404	0,06; 0,8073	-0,17; 0,4588
Circunferencia cefálica	-0,26; 0,2577	-0,25; 0,2720	-0,41; 0,0720
<b>Leptina en suero</b>			
<b>Antropometría del lactante</b>	<b>1 mes</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>
	<b>(r<sub>s</sub>; P valor)</b>	<b>(r<sub>s</sub>; P valor)</b>	<b>(r<sub>s</sub>; P valor)</b>
Peso	0,16; 0,4911	0,20; 0,3867	0,29; 0,2058
Talla	0,37; 0,1084	<b>0,47; 0,0402*</b>	0,28; 0,2228
Circunferencia cefálica	0,13; 0,5682	0,06; 0,8024	0,01; 0,9711

Fuente: Datos propios de la Investigación (Verzura; 2016)

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

En lo correspondiente a las concentraciones de leptina en leche madura cuando se correlacionaron con el peso, es en el sexto mes donde se registra la correlación más alta, siendo positiva de grado bajo sin embargo, no es estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Cuando se correlacionó con la talla de los lactantes, al primer y al sexto mes fueron negativas (o inversas) de grado muy bajo tampoco fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Cuando se correlacionó con la circunferencia cefálica, todas fueron negativas, y en el sexto mes se registró el mayor valor de grado media, aunque no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

En el caso de las concentraciones de leptina en suero de la madre, con respecto al peso fue al sexto mes, cuando se registró la mayor correlación positiva, sin embargo, no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Con respecto a la talla fue al tercer mes cuando se registró el mayor valor de correlación siendo ésta positiva de grado

media y estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Las correlaciones con la circunferencia cefálica aunque fueron todas positivas, fueron de grado muy bajo y no estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ).

**TABLA N° 5**

**COMPARACIÓN DE LA LEPTINA EN LECHE Y EN SUERO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL IMC DE LAS MADRES QUE LACTAN EN FORMA EXCLUSIVA, AL MES, A LOS 3 MESES Y A LOS 6 MESES POS-PARTO. CONSULTA EXTERNA DE NIÑOS SANOS EN UN CENTRO CLÍNICO PRIVADO DE VALENCIA EDO. CARABOBO. AÑOS 2015 – 2016**

<b>Leptina Leche madura</b>	<b>1 mes <i>X<sub>d</sub> – R<sub>I</sub></i></b>	<b>3 meses <i>X<sub>d</sub> – R<sub>I</sub></i></b>	<b>6 meses <i>X<sub>d</sub> – R<sub>I</sub></i></b>
<b>IMC</b>			
Bajo Peso	0,1 – 0	----	0,2 – 0
Normopeso	0,3 – 0,4	0,2 – 0,45	0,40 – 0,4
Sobrepeso	0,1 – 0,6	0,2 – 0,45	0,2 – 0,5
Obesidad	0,2 – 0,9	3,6 – 0	0,6 – 0
KW	1,31	2,80	1,44
P valor	0,7251	0,2465	0,6971
<b>Leptina Suero</b>	<b>1 mes <i>X<sub>d</sub> – R<sub>I</sub></i></b>	<b>3 meses <i>X<sub>d</sub> – R<sub>I</sub></i></b>	<b>6 meses <i>X<sub>d</sub> – R<sub>I</sub></i></b>
<b>IMC</b>			
Bajo Peso	3,1 – 0	----	1,4 – 0
Normopeso	2,8 – 1,6	3,1 – 2,9	2,2 – 1,7
Sobrepeso	8,95 – 8,95	8,45 – 9,5	9,15 – 4,6
Obesidad	10,2 – 4,9	7,3 – 0	4,9 – 0
KW	13,20	6,17	9,58
P valor	<b>0,0042*</b>	<b>0,0456*</b>	<b>0,0225*</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Verzura; 2016)

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

En el primer mes las madres clasificadas como normopesas registraron el mayor promedio de leptina en leche madura, seguida por las obesas. Al tercer y sexto mes el

mayor promedio de leptina en leche madura lo registró la única madre obesa, sin embargo ninguna de estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P > 0,05$ )

En lo correspondiente a la leptina en suero se tiene que el primer mes el mayor promedio lo registraron aquellas madres clasificadas con obesidad, seguidas por las clasificadas con sobrepeso. Para el tercer mes el mayor promedio lo registraron aquellas madres con sobrepeso, lo mismo ocurre en el sexto mes; todas las diferencias evidenciadas fueron estadísticamente significativas. ( $P < 0,05$ ).

**TABLA N° 6**

**MATRIZ DE CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LEPTINA EN LECHE MADURA Y SUERO MATERNO, CON EL IMC DE LA MADRE, DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES POST-PARTO. CONSULTA EXTERNA DE NIÑOS SANOS EN UN CENTRO CLÍNICO PRIVADO DE VALENCIA EDO. CARABOBO. AÑOS 2015 – 2016**

IMC de la madre	1 mes ( $r_s$ ; P valor)	3 meses ( $r_s$ ; P valor)	6 meses ( $r_s$ ; P valor)
Leptina en LM	0,26; 0,2434	0,23; 0,3095	0,24; 0,2967
Leptina en suero	<b>0,73; 0,0014*</b>	<b>0,71; 0,0020*</b>	<b>0,74; 0,0013*</b>

Fuente: Datos propios de la Investigación (Verzura; 2016)

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

Cuando se correlacionaron las concentraciones de leptina en leche madura con respecto a los valores del IMC de las madres en los distintos momentos del estudio, se tiene que las correlaciones fueron positivas (directas) de grado baja y no estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

En el caso de la leptina en suero, con respecto a los valores de IMC de las madres las correlaciones fueron positivas de grado alto registrándose el mayor valor al sexto mes y todas fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

La leptina contenida en la leche materna cumple un papel fundamental en los primeros seis meses de vida (periodo crítico de crecimiento y adaptación), con efectos: a corto plazo, mediante la regulación del apetito, transmitiendo al sistema nervioso central una señal de saciedad, dependiendo de las necesidades y estado nutricional del lactante, y a largo plazo, a través de la formación de circuitos neuronales que controlan la ingesta de alimentos y la adiposidad en la etapa adulta. A pesar de las numerosas investigaciones acerca de su presencia en suero y leche materna y posible efecto biológico, aún se debate su relación con el desarrollo antropométrico de los lactantes, la aparición de obesidad y otros desórdenes metabólicos (33)

En este estudio se analizaron las concentraciones de leptina en leche madura y suero de madres que lactan en forma exclusiva, y se relacionaron con las medidas antropométricas de sus hijos. Las concentraciones de leptina en leche madura se mantuvieron constantes en el primer, tercer y sexto mes post-parto, mientras que las concentraciones de leptina en suero materno, disminuyeron, sin diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con el trabajo realizado por Schuster y cols, quienes encontraron concentraciones de leptina en leche madura similares en el mismo periodo de estudio. Al mismo tiempo reportaron una disminución de las concentraciones de leptina en suero en el tercer y sexto mes, sin diferencias estadísticamente significativas (34).

En este mismo orden de ideas, evidencias científicas demuestran que la leptina es producida en dos sitios diferentes: en las células epiteliales de la glándula mamaria, y en los adipocitos del tejido adiposo de la madre, para luego ser secretada o transportada a través de la circulación a la glándula mamaria y de allí, a la leche materna. (15, 35, 36,).

Al comparar las concentraciones de leptina en leche madura y suero materno, se evidenció que las concentraciones en suero fueron mayores, durante los distintos momentos de estudio, con diferencias estadísticamente significativas y las concentraciones en leche madura fueron menores y constantes, coincidiendo con los estudios realizados por el grupo de Savino, Schuster y Weyermann (24, 34,36).

Esto pudiera ser explicado por una menor producción de leptina por la glándula mamaria, lo que sugiere que las concentraciones de leptina en este fluido dependen del estado nutricional y requerimientos del lactante. Las concentraciones en suero de dicha hormona son elevadas y reflejan la cantidad de tejido adiposo de la madre, el cual en las primeras semanas de la gestación aparece depositado en las áreas centrales del cuerpo y estará disponible para ser transferido al feto en el último trimestre del embarazo, cuando el crecimiento fetal es más acelerado. (37,38)

Cuando se correlacionaron las concentraciones de leptina en leche madura con el peso de los lactantes, se evidenció que existe una correlación negativa en el primer mes y una correlación positiva en el tercer y sexto mes. Estos hallazgos coinciden con los de Doneray y cols., quienes analizaron las concentraciones de leptina en leche de mujeres desde el primer día hasta el primer mes post-parto (19). Estos resultados se deben a que en el primer mes, todavía los nutrientes y sustancias bioactivas contenidas en la leche, aún no han alcanzado concentraciones estables y confirman el posible efecto predominante de la leptina en la leche, sobre la ganancia de peso en el primer mes de vida del lactante.

En contraste a estos resultados, el grupo de investigadores de Shuster y col, no encontraron correlación entre las concentraciones de leptina en leche madura y el peso de los infantes, en los primeros seis meses de vida. (34). Al correlacionar las concentraciones de leptina en suero de la madre con el peso, talla y circunferencia cefálica de los lactantes, se evidenció que ésta fue positiva en los diferentes

momentos del estudio, sin embargo, Schuster y col. no encontraron correlación entre estas variables (34).

En este estudio se observó que existe una correlación positiva entre las concentraciones de leptina en leche madura, suero de la madre e IMC en los distintos momentos del estudio, siendo estas últimas estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con los reportados por el grupo de Savino, Miralles, Schuster y Andreas (24, 26, 34, 39). Es importante destacar que las mujeres clasificadas con sobrepeso u obesidad, registraron las mayores concentraciones de leptina en suero en los diferentes periodos de estudios. Es así como existe una relación entre las concentraciones de leptina en suero y la adiposidad de la madre, sugiriendo que los lactantes de madres que presentan sobrepeso u obesidad, pudieran estar expuestos a elevadas concentraciones de leptina, en comparación con los amamantados por madres eutróficas

Además, existen investigaciones que refieren que los hijos de madres obesas tienen una alta probabilidad de desarrollar sobrepeso, obesidad y enfermedades crónicas no transmisibles en la edad adulta. Las madres obesas presentan resistencia periférica a la insulina debida en parte al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y a la leptina, el aumento de estas sustancias puede alterar la traducción de la señal del receptor de la insulina. Por lo tanto la localización del tejido adiposo es fundamental en el pronóstico del embarazo, de allí que las gestantes obesas acumulan mayor tejido adiposo visceral, el cual está estrechamente vinculado con alteraciones metabólicas tales como: resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus gestacional, pre eclampsia y síndrome metabólico, (40)

La disminución del peso e IMC de la madre observada durante los primeros seis meses posparto, puede estar influenciada por lactancia exclusiva, debido al gasto

energético que requiere la síntesis de la leche. Eexiste una movilización de los depósitos de grasa que se utilizan para la producción de la misma, por lo que los requerimientos energéticos diarios se incrementan en 500 kcal aproximadamente, periodo que permite el retorno de la homeostasis pre-gestacional

Por otro lado, a pesar de que la mucosa gástrica del lactante es inmadura, en el primer mes de vida, estudios previos en ratas, han demostrado que dicha hormona puede ser absorbida de manera intacta, a través de la unión a receptores que se encuentran en la mucosa gástrica, por lo que la cantidad de leptina consumida a través de leche, puede contribuir a la ganancia de peso y crecimiento en los lactantes mediante establecimiento de los neurocircuitos involucrados en el control del apetito y la saciedad, que conlleva la programación metabólica durante las etapas más tempranas de la vida (41, 42).

Finalmente, los resultados de este trabajo soportan la hipótesis que sugiere que la leche madura contiene leptina. Esta hormona regula la homeostasis energética, como señal de suficiencia, a través de sus receptores-efectores que se encuentran en altas concentraciones en el hipotálamo. Es por ello que puede estar implicada en los mecanismos de adaptación que ejercerán efecto a corto, mediano y largo plazo, en la aparición de la obesidad y otras enfermedades endocrino-metabólicas en el individuo. Se hace necesario estudiar la leptina en suero materno y leche madura, de mujeres que presentan malnutrición ya sea por déficit o por exceso, que lactan en forma exclusiva, para relacionarlo con el desarrollo y crecimiento de sus hijos e incluso, predecir alteraciones del mismo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Dattilo AM, Birch L, Krebs NF, Lake A, Taveras EM, and Saavedra JM, Need for early interventions in the prevention of pediatric overweight : a review and upcoming directions. *J Obes.* 2012 (2012) : 1-18.
- 2.- 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
- 3.- 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.
- 4.-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.
- 5.- Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breast feeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol* 2004, 554:63– 77.
- 6.- Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on IQ, brain size and white matter development. *Pediatric research.* 2010,67(4):357-362.
- 7.- 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.
- 8.- Argente, J., Chowen, J. Nuevas funciones neuroendocrinas de la leptina. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014, 5: 43-52 (Suppl)
- 9.- Manuel L, Zárata A, Hernández-Valencia M. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2012,10(3):154-7.
- 10.- Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011, 301: E567–84.

- 11.- Koistinen, H.A., Koivisto, V.A., Andersson, S. et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82(10):3328-3330.
- 12.-Tsai, P.J., Yu, C.H., Hsu, S.P. y cols. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates : positive correlation with birthweight and neonatal adiposity.*Clin Endocrinol (Oxf).* 2004, 61(1) :88-93
- 13.- Savino, F., Liguori, S.A., Fissore, M.F. y cols. 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.
- 14.- Koistinen, H.A., Koivisto, V.A., Andersson, S. et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82(10) :3328-3330.
- 15.-Smith-Kirwin, S.M. y col. Leptin Expression in Human Mammary Epithelial Cells and Breast Milk. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83 (5).
- 16.-Metha, R., Petrova A. Biologically active breast milk proteins in association with very preterm delivery and stage of lactation. *Journal of Perinatology* 2011, 31 : 58–62.
- 17.- Karatas, Z., Aydogdu, S. D., Dinleyici, E. C., Colak, O., & Dogruel, N. Breastmilk ghrelin, leptin, and fat levels changing foremilk to hindmilk: is that important for self-control of feeding?. *Eur Jour of Pediatrics*, 2011, 170 (10) : 1273-1280.
- 18.- Ilcol YO, Hizli ZB, Ozkan T. Leptin concentration in breast milk and its relationship to duration of lactation and hormonal status. *International Breastfeeding Journal.* 2006 1:21 DOI1746-4358-1-21.
- 19.- Doneray, H., Orbak, Z., Yildiz, L. The relationship between breast milk leptin and neonatal weight gain. *Acta Paediatr.* 2009, 98: 643–647.
- 20.- 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.
- 21.- Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut.* 2002, 51(5):748-754.

- 22.- Buyse, M., Ovesjo, M. L., Goiot, H., et al Expression and regulation of leptin receptor proteins in afferent and efferent neurons of the vagus nerve. *Eur J Neurosci.* 2001, 14: 64–72.
- 23.- Uysal FK1, Onal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmen U, Ardiçolu Y. Breast milk leptin: its relationship to maternal and infant adiposity *Clin Nutr.* 2002, 21(2):157-60.
- 24.- Savino F, Liguori SA, Petrucci E, et al. Evaluation of leptin in breast milk, lactating mothers and their infants. *Eur J Clin Nut.* 2010, 64(9) :972-977.
- 25.- Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997, 240(3) :742-747.
- 26.- 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.
- 27.- Sievers E, Oldigs HD, Santer R, Schaub J. Feeding patterns in breast-fed and formula-fed infants. *Ann Nutr Metab.* 2002, 46(6):243-248.
- 28.- Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics.* 2010, 125(6):e1386-93
- 29.- Kramer, M.S. Do breastfeeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity ? *J Pediatr.* 1981, 98(6) :883-887.
- 30.- Savino F, Petrucci E, Lupica MM, Nanni GE, Oggero R. Assay of ghrelin concentration in infant formulas and breast milk. *World J Gastroenterol.* 2011, 17(15) : 1971-1975.
- 31.- 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.
- 32.- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, Van Goudoever J, ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008, 46(1):99-110.
- 33.- Çatlı. G, Dündar. N, Dündar B. Adipokines in Breast Milk: An Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014, 6(4):192-201

- 34.- Schuster, S Hechler, C; Gebauer, C; Kiess, W and 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):633-7
- 35.- 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, Nutr 52:474–477
- 36.- 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.
- 37.- Sánchez Ramirez WJ. Cambios Fisiológicos Durante el Embarazo. En: Henríquez Pérez, G, Rached Sosa, I, editores. *Nutrición en el Embarazo.*Caracas: Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo CANIA; 2014. p. 5-43
- 38.- Rached Sosa I. Evaluación y Manejo Nutricional de la Embarazada. En: Henríquez Pérez, G, Rached Sosa, I, editores. *Nutrición en el Embarazo.* Caracas: Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo CANIA; 2014. p. 81-136.
- 39.- Andreas NJ,1 Hyde MJ, Herbert BR, Jeffries S, Santhakumaran S, Mandalia S, Holmes E, Modi N et al. 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:e010778
- 40.- Rached Sosa, I, Lairat C. Manejo Nutricional de la Embarazada con Obesidad y Síndrome metabólico. En: Henríquez Pérez, G, Rached Sosa, I, editores. *Nutrición en el Embarazo.*Caracas: Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo CANIA; 2014. p. 304-334.
- 41.- Buyse M1, Ovesjö ML, Goïot H, Guilmeau S, Péranzi G, Moizo L, Walker F, Lewin MJ, Meister B, Bado A. Expression and regulation of leptin receptor proteins in afferent and efferent neurons of the vagus nerve. *Eur J Neurosci.* 2001, 14(1):64-72.
- 42.- Demmelmair H, Koletzko B. Variation of Metabolite and Hormone Contents in Human Milk. *Clin Perinatol.* 2017,44(1):151-164.

