

## Betaína y lactosa en leche materna. Prevención ante el crecimiento acelerado de lactantes amamantados

### Betaine and lactose in breast milk. Prevention of accelerated growth in breastfed infants.

Alejandra Argüelles López, René Valenzuela Miranda, Ana M. Calderón de la Barca

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** En la dieta materna hay aportadores de grupos metilo (AGM) que regulan epigenéticamente el crecimiento durante el embarazo y, se piensa, que su acción continua con el amamantamiento.

**OBJETIVO:** Analizar la relación entre el contenido de macronutrientes y AGM en la leche materna y la velocidad de crecimiento durante el primer año, de niños amamantados  $\geq 5$  meses.

**MÉTODOS:** Participaron madres y niños sanos amamantados en exclusiva  $\geq 5$  meses, evaluando velocidad de crecimiento de 0-5.5 y 5.5-12 meses, y analizando macronutrientes, betaína y colina en leche materna a los 5.5 meses posparto. El análisis estadístico incluyó t pareada y correlación de Pearson.

**RESULTADOS:** Participaron 23 diadas. Las concentraciones de proteína, lípidos y azúcares reductores (incluyendo lactosa) en leche a los 5.5 meses, fueron de  $14.73 \pm 4.75$ ,  $49.13 \pm 15.6$  y  $78.17 \pm 7.17$  mg/mL, respectivamente; betaína de  $2.9 \pm 1.7$  y colina de  $95.2 \pm 39$   $\mu$ g/mL. Calculando con puntaje Z peso/longitud, se aceleró más el crecimiento de 0-5.5 meses, que de 5.5-12 meses ( $p=0.0005$ ). Las concentraciones de azúcares reductores ( $p=0.01$ ) y betaína ( $p=0.09$ ) se relacionaron inversamente con la velocidad de crecimiento en el primer semestre de vida, pero no hasta 12 meses.

**CONCLUSIONES:** Los azúcares reductores, incluida lactosa, así como betaína en leche materna, podrían prevenir el crecimiento acelerado mientras se amamanta en exclusiva.

**PALABRAS CLAVE:** Velocidad de crecimiento; amamantamiento; aportadores de grupos metilo.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** There are methyl donors (MD) in the maternal diet that epigenetically regulate growth during pregnancy; it is hypothesized that this action continues during breastfeeding. Thus, rapid infant growth would be mitigated, because it is a recognized predictor of future overweight and obesity.

**OBJECTIVE:** To analyze the relationship between the macronutrients and MD contents in breastmilk and the growth velocity during the first year of infants breastfed  $\geq 5$  months.

**METHODS:** Participants were healthy mothers and their infants exclusively breastfed  $\geq 5$  months, evaluating growth velocity from 0-5.5 and 5.5-12 months, and analyzing macronutrients, betaine and choline of breastmilk at 5.5 months postpartum. Statistical analysis included paired t-test and Pearson's correlation.

**RESULTS:** Participants were 23 dyads. Proteins, lipids, and reducing sugars (including lactose) concentrations in milk at 5.5 months were  $14.73 \pm 4.75$ ,  $49.13 \pm 15.6$ , and  $78.17 \pm 7.17$  mg/mL, respectively; betaine was  $2.9 \pm 1.7$  and choline was  $95.2 \pm 39$   $\mu$ g/mL. Calculation with weight/length Z score, growth acceleration during 0-5.5 months exceeded that of 5.5-12 months ( $p=0.0005$ ). The concentrations of reducing sugars ( $p=0.01$ ) and betaine ( $p=0.09$ ) were inversely related to growth velocity in

Coordinación de Nutrición, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, Hermosillo, Sonora, México.

#### Correspondencia

Ana María Calderón de la Barca  
amc@ciad.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Argüelles López A, Valenzuela Miranda R, Calderón de la Barca AM. Betaína y lactosa en leche materna. Prevención ante el crecimiento acelerado de lactantes amamantados. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (Supl 3): S33-S39.

the first semester of life, albeit not up to 12 months. **Conclusions:** Reducing sugars (lactose included), as well as betaine in breastmilk, could prevent rapid growth while exclusively breastfeeding.

**KEYWORDS:** Growth velocity; breastfeeding; methyl donors.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en México es alta, el 7.8% de los menores de 5 años presenta sobrepeso y el 37% de los niños entre 5 y 11 años padecen alguna forma de exceso de peso, que son más comunes en las poblaciones del noroeste del país.<sup>1</sup> Este problema podría iniciar con el crecimiento acelerado durante la lactancia, que es predictor del desarrollo de sobrepeso y obesidad a futuro.<sup>2</sup>

Se reconoce al amamantamiento como medio de prevención del crecimiento acelerado en los primeros meses de vida. No obstante, se dan algunos casos de niños amamantados en exclusiva, con crecimiento acelerado y sobrepeso.<sup>3</sup> Uno de los factores que podría mediar la discrepancia, es la composición de la leche materna, cuyos nutrientes se modulan para suplir las necesidades del niño. Aunque los nutrientes aportados por la leche son los mismos en diversas poblaciones, sus concentraciones varían dependiendo de la dieta materna.<sup>4</sup>

La dieta materna es crucial para el desarrollo intrauterino. La colina y betaína dietarios son de particular interés, porque aportan grupos metilo (AGM) para el metabolismo de compuestos monocarbonados independiente de folatos. Esta vía es indispensable para la metilación del ADN y la regulación epigenética, que a su vez, modulan

el crecimiento intrauterino.<sup>5</sup> Se hipotetiza que el consumo de AGM, a través de la leche materna, continúa influyendo en la regulación epigenética y en el crecimiento durante la etapa posnatal.<sup>6</sup> Además, se sugiere que el contenido de AGM en la leche materna, se asocia con la velocidad de crecimiento en el primer año de vida.<sup>7</sup>

## OBJETIVO

Analizar la relación entre el contenido de macronutrientes y AGM (betaína y colina) en la leche materna y la velocidad de crecimiento durante los primeros 12 meses de vida, en niños amamantados en exclusiva durante al menos 5 meses.

## PARTICIPANTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de seguimiento que incluyó a diadas de madres y niños sanos amamantados en exclusiva  $\geq 5$  meses. El muestreo fue a conveniencia utilizando el método de bola de nieve, en Hermosillo, Sonora. Las madres fueron invitadas a participar a través de grupos de promoción de la lactancia en redes sociales. Se incluyeron madres mayores de 18 años, que tuvieron embarazo unitario y con seguimiento prenatal. Se excluyeron aquellas diadas en las que la madre hubiera presentado preeclampsia y/o diabetes gestacional, o padeciera alguna enfermedad o fumara, y

aquellas en las que el niño fuera pretérmino o con alguna condición que pudiera afectar su crecimiento. Todas las madres firmaron un consentimiento informado y el protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de CIAD (CEI/002/2022).

Durante visitas a los hogares, se recolectó información sociodemográfica y de salud de las diadas. Se midió el peso y la talla de las madres a los 5.5 meses posparto promedio, utilizando una báscula electrónica (A&D FG-150KBM) y un estadiómetro portátil (SECA 213). Además, se midió el peso y la longitud del niño con una báscula pediátrica (SECA 354) y un infantómetro (SECA 210) a los 5.5 y 12 meses de vida. Los datos de peso y longitud de los niños al nacer fueron proporcionados por las madres.

Se evaluó el crecimiento infantil utilizando los puntajes Z peso/longitud (ZP/L) y peso/edad (ZP/E) según los estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud.<sup>8</sup> La velocidad de crecimiento se evaluó calculando la diferencia entre el puntaje Z (ZP/L y ZP/E) en dos puntos en el tiempo, 0-5.5 y 5.5-12 meses. La diferencia  $<-0.67$  se definió como crecimiento lento, entre  $-0.67$  y  $0.67$  como crecimiento normal y una diferencia  $>0.67$  como crecimiento acelerado.<sup>9</sup>

Se obtuvo una muestra de leche materna al 5.5 mes posparto, esta fue leche intermedia, tomada entre las 9:00 y 11:00 h. Para tomar cada muestra, se usó una bomba de extracción manual, con almacenamiento a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se estimaron las concentraciones de proteína, azúcares reductores (incluida lactosa) y grasa mediante las técnicas de Lowry, Dubois y crematocrito, respectivamente.<sup>10-12</sup> Se cuantificó la concentración de colina por el método espectrofotométrico de Grieve y Grattan, adaptado para leche.<sup>13</sup> Por último, en una submuestra ( $n=16$ ) se evaluó la concentración de betaína mediante cromatografía líquida de alta resolución.<sup>14</sup>

### Análisis estadísticos

Los datos se presentan como media y desviación estándar para variables continuas y en número y porcentaje para variables categóricas. Se utilizó la prueba de Kurtosis para verificar la normalidad de los datos. Se empleó la prueba de t-pareada para comparar la velocidad de crecimiento infantil entre los dos periodos. Se utilizó la correlación de Pearson para examinar la relación entre la velocidad de crecimiento infantil y la composición de la leche y el índice de masa corporal materno (IMC). La significancia fue  $p \leq 0.05$ . Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo en el NCSS versión 2021 (Kaysville, UT; NCSS, LLC).

### RESULTADOS

Participaron 23 diadas, 11 niñas y 12 niños, cuya edad gestacional fue de  $39 \pm 1.3$  semanas. La edad materna promedio fue 32.4 años, el 52% de ellas con sobrepeso u obesidad (**Cuadro 1**). Se les dio seguimiento a 14 niños hasta los 12 meses de edad (**Cuadro 2**).

La velocidad de crecimiento fue mayor entre los 0-5.5 meses, que entre los 5.5-12 meses

**Cuadro 1.** Características maternas iniciales ( $n = 23$ )

Características	n (%)	Media $\pm$ DE
<b>MATERNAS</b>		
Edad (años)		32.35 $\pm$ 3.82
Peso (kg)		67.43 $\pm$ 13.18
Talla (m)		1.63 $\pm$ 0.07
IMC actual ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )		
Bajo peso	1 (4.35)	
Normopeso	10 (43.48)	25.47 $\pm$ 4.19
Sobrepeso	9 (39.13)	
Obesidad	3 (13.04)	
IMC pregestacional ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )		24.97 $\pm$ 4.68
Primípara	10 (43.48)	
Parto vaginal	12 (52.17)	
Toma multivitamínicos	20 (86.96)	

**Cuadro 2.** Antropometría y crecimiento al nacer, 5.5 y 12 meses de edad de niños amamantados

Características	n=23		n=14
	Al nacer	5.5 meses	12 meses
Edad (meses)		5.49 ± 0.34	12.60 ± 0.36
Peso (kg)	3.27 ± 0.43	7.44 ± 1.37	9.46 ± 1.76
Longitud (cm)	50.26 ± 1.81	64.96 ± 3.16	75.07 ± 3.50
Z peso/longitud (DE)	-0.41 ± 1.20	0.35 ± 1.31	0.00 ± 1.40
Z peso/edad (DE)	-0.06 ± 0.89	0.10 ± 1.54	-0.06 ± 1.54

Media ± DE; DE, desviación estándar.

( $p=0.0005$ ), al utilizar el puntaje ZP/L (**Figura 1a**). Sin embargo, al evaluar la velocidad de crecimiento utilizando el puntaje ZP/E no se encontró diferencia entre los periodos ( $p>0.05$ ) (**Figura 1b**). Considerando la velocidad de crecimiento mediante ZP/L en el periodo 0-5.5 meses, 12 niños (52.2%) presentaron crecimiento acelerado; mientras que con ZP/E, solo 7 niños (30.4%) mostraron crecimiento acelerado en el mismo periodo.

A los 5.5 meses posparto, la concentración promedio de proteína, lípidos y azúcares reductores (incluida lactosa) en la leche materna, fue de  $14.73 \pm 4.75$ ,  $49.13 \pm 15.60$  y  $78.17 \pm 7.17$  mg/mL, respectivamente. La concentración de betaína fue  $2.94 \pm 1.75$  y la de colina  $95.22 \pm 38.96$  µg/mL.

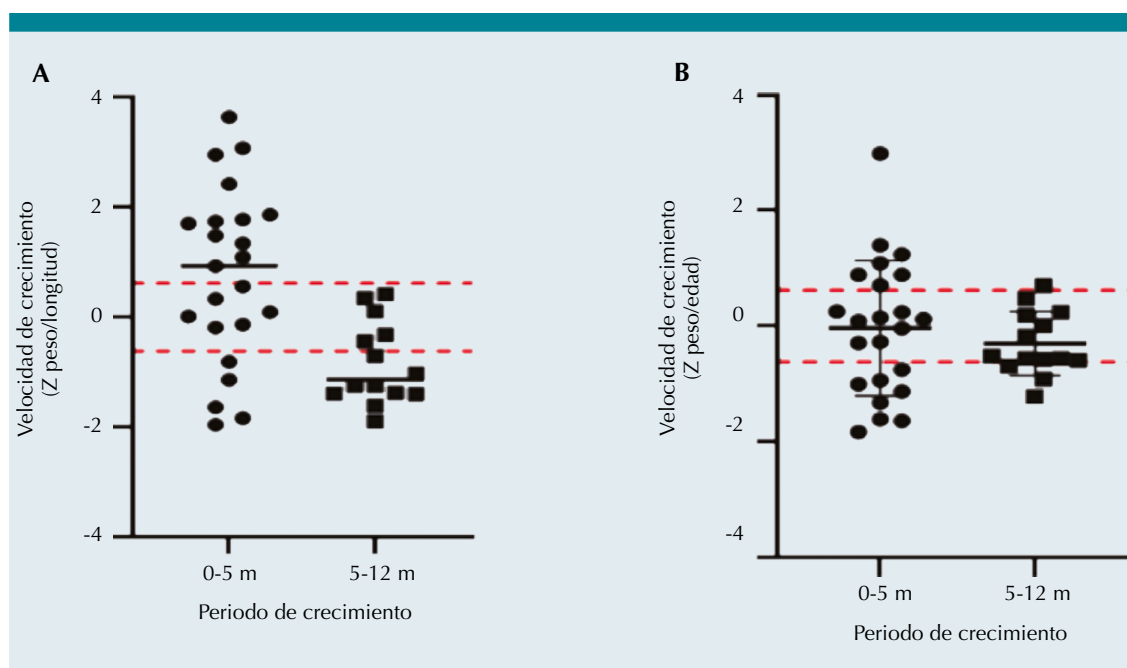
Se evaluó la relación entre la velocidad de crecimiento mediante ZP/L y la composición de la leche materna (colectada a los 5.5 meses posparto). La concentración de azúcares reductores (incluida lactosa) en leche, correlacionó negativamente con la velocidad de crecimiento entre los 0-5.5 meses ( $p=0.01$ ). Así mismo, la concentración de betaína tendió a la significancia ( $p=0.09$ ) al correlacionar negativamente con la velocidad de crecimiento en ese mismo periodo. No se encontró correlación ( $p>0.05$ ) entre los componentes de la leche y la velocidad

de crecimiento durante el segundo semestre posparto. (**Cuadro 3**)

## DISCUSIÓN

De acuerdo a nuestros resultados, la concentración de azúcares reductores (incluida lactosa) en la leche materna a los 5.5 meses posparto, se asoció inversamente con la velocidad de crecimiento infantil de 0-5.5 meses, coincidiendo con resultados de estudios en otras poblaciones.<sup>15</sup> Al menos en nuestro estudio, esto podría explicarse debido a que la cuantificación no fue de lactosa directamente sino de azúcares reductores. Así, se incluyen algunos oligosacáridos que pudieran tener efecto protector contra el crecimiento acelerado.<sup>16</sup>

Además, la concentración de betaína, pero no la de colina en la leche materna se asoció inversa, aunque no significativamente sino con tendencia, con la velocidad de crecimiento infantil en el mismo periodo. Estos hallazgos coinciden con los de Ribo et al., quienes encontraron que la concentración de betaína, pero no la colina en la leche materna, se asoció con un crecimiento óptimo al año de vida de niños amamantados.<sup>7</sup> Esto se podría explicar debido a que la betaína participa directamente, mientras la colina la precede, en el metabolismo de compuestos monocarbonados independiente de folato y, por



**Figura 1.** Velocidad de crecimiento de niños amamantados en dos periodos, 0 a 5.5 meses (n=23) y 5.5 a 12 meses (n=14). **(A)** Velocidad de crecimiento utilizando el puntaje Z de peso/longitud. **(B)** Velocidad de crecimiento utilizando el puntaje Z de peso/edad. Las líneas punteadas en rojo delimitan el intervalo para velocidad de crecimiento normal (-0.67 a 0.67).

**Cuadro 3.** Matriz de correlación entre la velocidad de crecimiento de 0-5.5 y 5.5-12 meses de niños amamantados (ZP/L), y la composición de la leche e índice de masa corporal materno a los 5.5 meses posparto

Características	Velocidad de crecimiento 0-5.5 meses		Velocidad de crecimiento 5.5-12 meses	
	r	Valor de p	r	Valor de p
Proteína (mg/mL)	0.09	0.73	0.41	0.15
Lípidos (mg/mL)	0.39	0.12	-0.25	0.40
Azúcares reductores (mg/mL)	-0.59	<b>0.01</b>	0.03	0.91
Betaína (µg/mL)	-0.42	<b>0.09</b>	0.36	0.22
Colina (µg/mL)	0.29	0.26	-0.05	0.85
IMC materno (kg/m <sup>2</sup> )	-0.17	0.44	0.45	0.11

r: correlación de Pearson.

ende, en la metilación del ADN y la regulación epigenética.<sup>5</sup>

La tendencia de relación inversa entre la betaína en leche materna a los 5.5 meses posparto y la velocidad de crecimiento de 0-5.5 meses, no se dio en el periodo de 5.5-12 meses. Esto es, el efecto de la betaína en el crecimiento infantil solo duró mientras los niños eran amamantados en exclusiva. No obstante, esta relación es importante porque el crecimiento en los primeros 6 meses de vida tiene un mayor impacto para determinar el riesgo de sobrepeso y obesidad en el futuro, en comparación con otros periodos de crecimiento.<sup>2</sup> Por lo tanto, la concentración de betaína en la leche materna puede estar influyendo en una etapa crucial para prevenir el riesgo de sobrepeso y obesidad.

La velocidad de crecimiento infantil fue mayor de 0-5.5 meses que de 5.5-12 meses (ZP/L); así, los niños que tuvieron un crecimiento acelerado en el primer periodo, pasaron a una velocidad de crecimiento adecuada, en el segundo periodo. Al igual que en nuestro estudio, en otras poblaciones se ha encontrado un comportamiento similar en la pendiente del crecimiento infantil que no es constante, sino que se reduce después de los 6 meses de edad.<sup>17,18</sup>

El 52% de las madres de nuestro estudio, presentaba sobrepeso u obesidad. Esta característica es importante, ya que se puede asociar con mayor adiposidad en el niño amamantado y mayor riesgo de sobrepeso y obesidad infantil.<sup>19</sup> Sin embargo, no se asoció el IMC materno con la velocidad de crecimiento infantil en ninguno de los dos periodos estudiados.

Nuestros resultados dan pie para explorar más a fondo el papel de la betaína en la dieta materna por su posible regulación epigenética y su efecto en el crecimiento infantil durante el amamantamiento. Si bien estos hallazgos son prometedores, deben interpretarse con precau-

ción debido al tamaño de muestra. Así mismo, es importante cuantificar la concentración de lactosa independiente de la de oligosacáridos reductores, para la evaluación del efecto sobre la velocidad de crecimiento.

## CONCLUSIÓN

Las concentraciones de azúcares reductores (incluida lactosa) y de betaína en la leche materna, se relacionaron inversa y significativamente la primera, mientras la segunda con tendencia, con la velocidad de crecimiento de los lactantes durante el tiempo en que recibían leche materna (5.5 meses), no así hasta sus 12 primeros meses de vida.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a M.C. Orlando Tortoledo Ortiz por su apoyo en el análisis de betaína. Así mismo, se agradecen a la Dra. Sandra Aguayo Patrón, M.C. Adriana Bolaños Villar y M.C. Alejandro Trujillo Rivera, sus sugerencias para la interpretación de resultados y edición del artículo.

## REFERENCIAS

1. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero M, et al. Encuesta nacional de salud y nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2022.
2. Moschonis G, Halilagic A, Karaglani E, Mavrogianni C, Mourouti N, Collins CE, et al. Likelihood of obesity in early and late childhood based on growth trajectory during infancy. *Int J Obes.* 2023;47(7):651-58
3. Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, Ferret-Bernard S, Le Gall S, Even S, et al. The relationship between breast milk components and the infant gut microbiota. *Front Nutr.* 2021;8:629740.
4. Samuel TM, Zhou Q, Giuffrida F, Munblit D, Verhasselt V, Thakkar SK. Nutritional and non-nutritional composition of human milk is modulated by maternal, infant, and methodological factors. *Front Nutr.* 2020;7:576133.
5. McGee M, Bainbridge S, Fontaine-Bisson B. A crucial role for maternal dietary methyl donor intake in epigenetic programming and fetal growth outcomes. *Nutr Rev.* 2018;76(6):469-78.

6. Argüelles-Lopez A, Calderon de la Barca AM. Can methyl donors in breastmilk prevent rapid growth in breastfed infants? *Med Hypotheses*. 2023;174:111065.
7. Ribo S, Sánchez-Infantes D, Martínez-Guino L, García-Mantrana I, Ramon-Krauel M, Tondo M, et al. Increasing breast milk betaine modulates Akkermansia abundance in mammalian neonates and improves long-term metabolic health. *Sci Transl Med*. 2021;13(587):eabb0322.
8. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development [Internet]. Geneva, Switzerland: Organización Mundial de la Salud; 2006 [citado 28 Sep 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/924154693X>
9. Trabulsi JC, Smethers AD, Eosso JR, Papas MA, Stallings VA, Mennella JA. Impact of early rapid weight gain on odds for overweight at one year differs between breastfed and formula-fed infants. *Pediatr Obes*. 2020;15(10):e12688.
10. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265-75.
11. DuBois M, Gilles KA, Hamilton JK, Rebers PA, Smith F. Colorimetric method for determination of sugars and related substances. *Anal Chem*. 1956;28(3):350-6.
12. Lucas A, Gibbs JA, Lyster RL, Baum JD. Creamatocrit: simple clinical technique for estimating fat concentration and energy value of human milk. *Br Med J*. 1978;1(6119):1018-20.
13. Grieve CM, Grattan SR. Rapid assay for determination of water soluble quaternary ammonium compounds. *Plant Soil*. 1983;70(2):303-7.
14. Zivkovic J, Trutić N, Sunarić S, Živanović S, Jovanović T, Kocić G, et al. Assessment of betaine content in commercial cow and goat milk. *IFRJ*. 2021;28(5):1048-56.
15. Olga L, Vervoort J, van Diepen JA, Gross G, Petry CJ, Prentice PM, et al. Associations between breast milk intake volume, macronutrient intake, and infant growth in a longitudinal birth cohort: the Cambridge Baby Growth and Breastfeeding Study (CBGS-BF). *Br J Nutr*. 2023;130(1):56-64.
16. Verduci E, Gianni ML, Vizzari G, Vizzuso S, Cerasani J, Mosca F, et al. The triad mother-breast milk-infant as predictor of future health: A narrative review. *Nutrients*. 2021;13(2):486.
17. Lindholm A, Bergman S, Alm B, Bremander A, Dahlgren J, Roswall J, et al. Nutrition- and feeding practice-related risk factors for rapid weight gain during the first year of life: a population-based birth cohort study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):507.
18. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev*. 2005;26(1):114-46.
19. Díaz-Rodríguez M, Pérez-Muñoz C, Carretero-Bravo J, Ruíz-Ruíz C, Serrano-Santamaría M, Ferriz-Mas BC. Early risk factors for obesity in the first 1000 days-relationship with body fat and BMI at 2 years. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):8179.