



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de les Illes Balears

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta

Francisca M<sup>a</sup> Mascaró Bennasar

**Grau en Bioquímica**

Any acadèmic 2013-14

DNI de l'alumne: 41538877A

Treball tutelat per Catalina Picó Segura  
Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut



S'autoritza la Universitat a incloure el meu treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Paraules clau del treball:

Obesity; leptin; leptin resistance; energy homeostasis; metabolic programming; hypothalamus development; breastfeeding; early life nutrition; infant formula; lactation; milk leptin; leptin sensitivity; oral leptin



## Índex

Apartat	Pàgina
1.- Resum .....	4
2.- Introducció .....	4
3.- Objectius del treball .....	7
<i>Desenvolupament del temari:</i>	
4.- Funcions de la leptina en el manteniment de l'homeòstasi energètica .....	8
5.- Presència de la leptina en llet materna .....	13
6.- Paper de la leptina durant la lactància .....	14
7.- Estudis experimentals amb suplementes de leptina durant la lactància:	
▪ <i>Diferències en la composició corporal</i> .....	16
▪ <i>Canvis en l'expressió de mRNA codificants de NPY, OB-Rb, POMC i SOCS-3</i> .....	17
▪ <i>Preferències per el tipus de dieta</i> .....	18
▪ <i>Resistència a la insulina</i> .....	19
8.- Estudis d'associació en humans .....	20
9.- Mecanismes epigenètics .....	22
10.- Conclusions .....	22
11.- Recomanacions .....	23
12.- Agraïments .....	24
13.- Bibliografia .....	24

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

## Resum

*Obesity is one of the risk factors of various chronic diseases. It may result from excess accumulation of body fat. This condition may be caused by dysfunction of appetite-regulating pathways and energy balance due to leptin resistance. Leptin, a 16 kDa hormone, is the most important regulator of appetite and energy balance in the body and it is involved in the interaction between peripheral signals and brain target. . Leptin is mainly produced by the adipose tissue, but also by the stomach, the placenta and the mammary gland and it is present in maternal milk (but not in infant formula). In addition to its effects on normal concepts development, this hormone is linked to mechanisms affecting a diverse array of pregnancy-specific pathologies that include preeclampsia, gestational diabetes, and intrauterine growth restriction that affect the individual's health in adult life, such as obesity, cardiovascular disease and metabolic syndrome. Different studies of experimental models that analyze glucose, insulin and leptin under different conditions indicate that animals supplemented with physiological doses of leptin during lactation were more protected against obesity and metabolic diseases. In humans, association studies suggested that milk-borne leptin provides a link between maternal body composition and infant growth and development, and plays a critical role in regulating appetite and food intake during early infancy. Thus, moderate milk-borne maternal leptin appears to provide moderate protection to infants from an excess of weight gain, and milk leptin may be factor that could explain, at least partially, the higher propensity to develop obesity that show formula-fed infants with respect to breast-fed infants.*

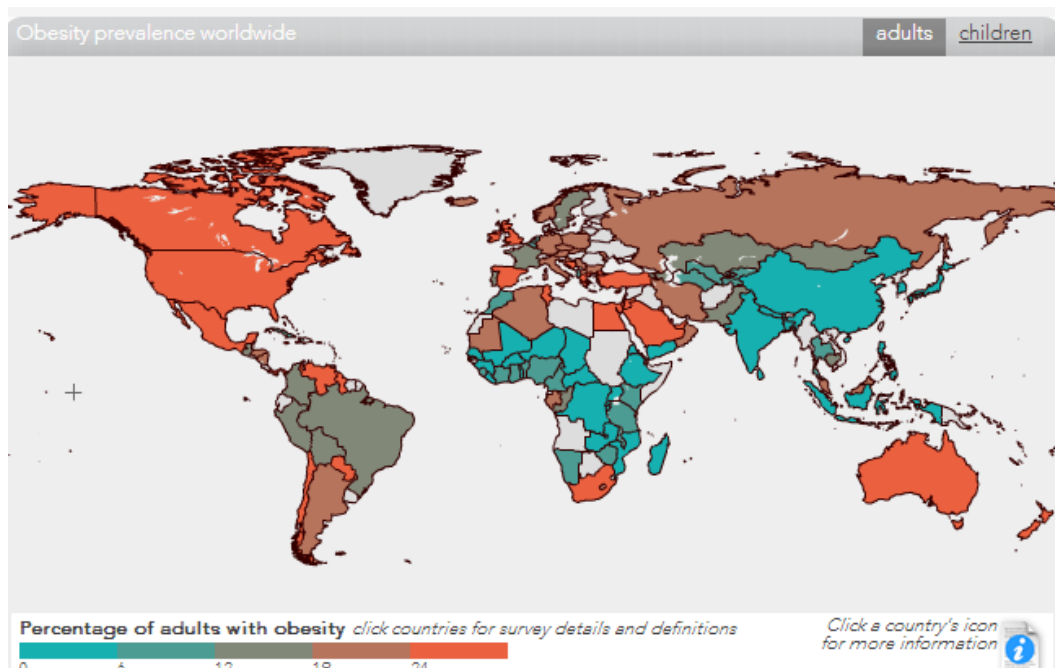
## Introducció

L'obesitat és definida, segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), com una acumulació anormal o excessiva de grassa que pot afectar a la salut i que se caracteritza per un índex de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  en adults. Els nins, per la seva banda, tenen taules ajustades a la seva edat o pes seguint el model estàndard de la OMS 2006. Aquest índex de massa corporal es calcula a partir del pes i la talla de cadascú [pes (kg)/talla<sup>2</sup>(m)] tot i que el valor d'aquesta medicció no és suficient per poder determinar si una persona presenta sobrepès o obesitat. D'aquí que per avaluar la massa i composició corporal també es determinen altres paràmetres com circumferència (cintura i maluc), plecs cutanis (bíceps, tríceps i abdomen), anàlisi d'impedància bioelèctrica (BIA), pes davall l'aigua i absorciometria de raigs X d'energia dual (DEXA) (1).

Basant-me en l'estimació més recent, al voltant de 297 milions de dones i 205 milions d'homes (de entre 20 i 65 anys) presentaven obesitat a l'any 2008 (5). És més, la OMS va predir que a l'any 2015 hi hauria més de 2300 milions d'adults amb sobrepès i més de 700 milions d'aquests serien obesos. Les **figures 3 i 4** mostren unes prevalences actualitzades

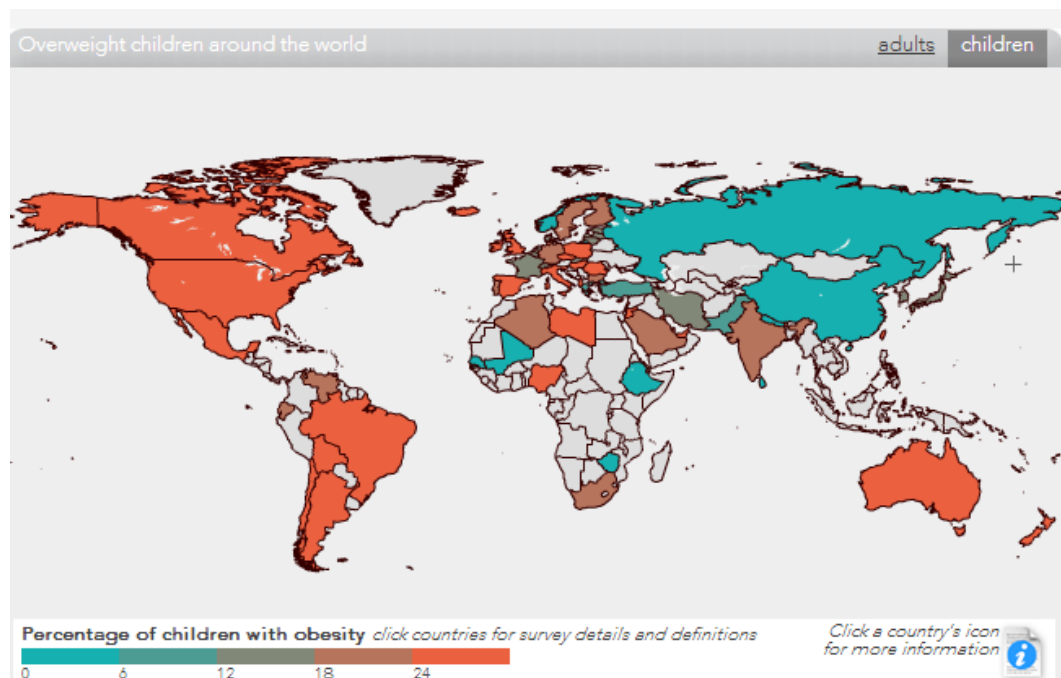
*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

de l'obesitat en nins i en adults arreu del món. Destacant a Espanya una prevalença del 24,4% en homes i 21,4% en dones entre el 2008-2010 i en el cas dels nins durant aquest mateix període, un 29,5% dels nins i un 32,3% de les nines presentaven obesitat. A més, si es té en compte que són valors bastant considerables i a més es té un pronòstic de que el nombre de nous casos per anys en països desenvolupats o en vies de desenvolupament vagi en augment, fa que multitud d'organitzacions vagin més enllà i es plantegin el impacte que pot tenir la nutrició materna i infantil sobre el risc de presentar obesitat en l'adulesa (5) (6).



**Figura 1: Prevalença mundial d'obesitat en adults.** Basat en les dades de la web IASO. <http://www.worldobesity.org>. (Visitada 13 de maig de 2014).

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*



**Figura 2: Prevalença mundial d'obesitat en nins.** Basat en les dades de la web IASO. <http://www.worldobesity.org>. (Visitada 13 de maig de 2014).

L'obesitat és un trastorn metabòlic associat a una taxa de morbiditat elevada i amb una prevalença en augment (2) i tot i que es sap que en la vida adulta, la predisposició a la obesitat pot venir determinada per factors genètics i ambientals com una vida sedentària o excessiu consum calòric; estudis epidemiològics, clínics i experimentals suggereixen que l'entorn hormonal i nutricional durant les primeres etapes de vida poden tenir efectes importants sobre la homeòstasis energètica en la vida adulta (3). Per tant, la determinació d'estratègies de prevenció durant les primeres etapes de vida així com estratègies per revertir els efectes permanents en la programació de trastorns metabòlics adquireixen una gran importància. Dins aquest punt de vista, nombrosos estudis han descrit com una malnutrició prenatal materna i un baix pes al néixer se correlacionen amb l'obesitat i síndrome metabòlica en l'adulthood (4) (5) (8). Inclús, un seguit d'estudis amb models experimentals, han descrit les condicions nutricionals durant unes etapes crítiques com factors inductors a la susceptibilitat a malalties tals com obesitat, cardiopaties, diabetes mellitus tipus 2 (DM2) i osteoporosis (7).

El primer estudi científic que dóna suport a aquesta premissa es tracta d'un estudi epidemiològic que fa referència a les conseqüències de la fam d'hivern Holandesa ("*Dutch Hunger Winter*") a finals de la Segona Guerra Mundial. Aquest estudi va demostrar que nins de mares sotmeses a una restricció calòrica durant el segon trimestre de gestació tenien més probabilitats de ser obesos (2). Tot i que no és fins l'any 2001, en mans dels investigadors C.N. Hales i David J.P. Barker, que apareix la hipòtesis del "fenotip

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

estalviador". Aquesta intenta explicar com el augment en la prevalença de obesitat no es pot explicar únicament en termes genètics, sinó que els factors ambientals durant la gestació i en les primeres etapes de vida d'una manera o l'altre han de contribuir a una programació per aquestes patologies a llarg termini, es a dir, es planteja l'idea de que un estímul durant un període crític com es la vida fetal pot donar lloc a uns efectes permanents en la funcionalitat de l'organisme (6) (9).

Etapes com la gestació i la lactància es consideren com a períodes crítics, tant que una restricció calòrica com una sobrealimentació poden conduir a efectes permanents i prolongats en la descendència (1). Les respostes adaptatives que tenen lloc en les primeres etapes de vida per fer front a unes condicions adverses poden dur a canvis d'ajust fisiològic immediats per maximitzar la supervivència i que posteriorment seran determinats en l'adulthood (Hipòtesi de la resposta adaptativa predictiva) (10).

En aquest sentit, la leptina va adquirint importància com un possible factor implicat en aquesta programació, ja que nombrosos estudis fan referència a un paper en la regulació de la homeòstasi energètica durant la vida fetal i a un paper regulador durant la lactància associat a una relació inversa entre la concentració de leptina en llet materna i a l'augment de pes en nins. Inclús, en models experimentals en ratolins s'ha intentat demostrar que una administració exògena de leptina podria arribar a revertir un compromís metabòlic en l'edat adulta front a unes primeres etapes adverses (4-6). Per tant, aquesta hormona en etapes fetals gràcies a una transferència transplacentària de mare a fill, pot ajudar en el correcte establiment dels eixos reguladors de l'ingesta i homeòstasi energètica i; durant la lactància, al ser un nutrient essencial de la llet materna fer una protecció contra la obesitat i desordres metabòlics podent arribar a ser considerada com una estratègia per contrarestar adaptacions prenatales front a un entorn advers com pugui ser una desnutrició fetal.

## Objectius del treball

En aquest treball de fi de grau, l'objectiu principal es fer una revisió del paper de la leptina sobre el control del pes corporal en edat adulta i com pot estar implicada en la programació de l'obesitat en les primeres etapes de vida. A primera instància, fer menció del seu paper com a component de la llet materna i destacant la seva importància en períodes crítics com la lactància. A més, amb ajuda de models experimentals i estudis d'associació en humans demostrar la seva implicació en el desenvolupament neonatal i les conseqüències de la seva manca. I acabar aquest treball realitzant unes recomanacions per tal de dissenyar programes a fi de frenar una prevalença d'obesitat en augment actuant ja des de

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

les primeres etapes de vida i basant-me en la importància que té la leptina en aquestes etapes.

## Funcions de la leptina en el manteniment de la homeòstasi energètica

La leptina (del grec "leptos", prim) és una hormona peptídica constituïda per 167 aminoàcids (16kDa) sintetitzada principalment en el teixit adipós (TA) i que actua com indicador de les reserves energètiques (11). Aquesta hormona està present en la circulació i els seus nivells circulants se correlacionen amb el grau d'adipositat (12). Tot i ser principalment sintetitzada per el TA, exerceix la seva funció principal a nivell d'hipotàlem on actua com a factor inductor de sacietat un cop s'han adquirit suficients depòsits energètics i forma part de mecanismes endocrins unint-se a receptors específics situats al hipotàlem. Així doncs serà una hormona que informará de l'estat de reserva dels combustibles del teixit adipós als centres nerviosos integradors de la captació de nutrients. D'aquí que individus amb obesitat presentin majors nivells de ARNm de leptina i leptina circulant respecte als individus amb normopes (13) (18).

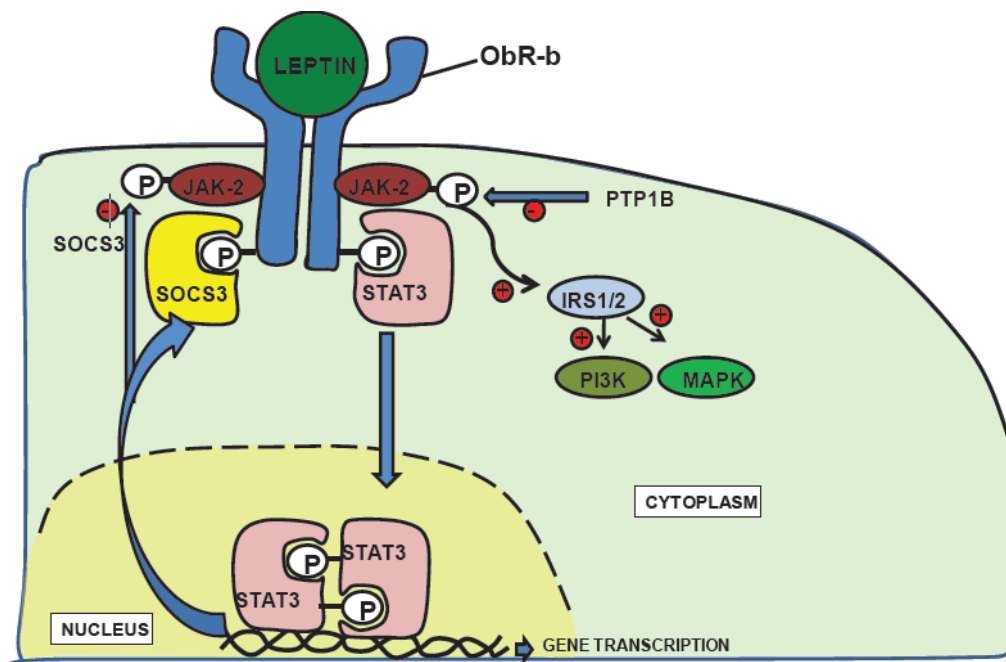
La leptina ve codificada per el gen OB situat en la regió 31.3 del braç "q" del cromosoma 7 en el cas dels humans i en el cromosoma 6 en ratolins (21). A primera instància va ser descrita en adults com a producte de secreció del teixit adipós remarcant el seu paper en la modulació de la sacietat i balanç energètic. Tot i així, estudis més recents, implicaren la leptina en funcions reproductives com la regulació de la fertilitat, funció ovàrica, maduració dels oòcits, desenvolupament de l'embrió i la implantació uterina (13) (15). La seva expressió, ve modulada per multitud de factors, de entre els quals es destaquen per una banda els glucocorticoides, la ingesta, nivells de glucosa, lípids, insulina i citosines que promouen una major síntesis i en contraposició, els nivells d'hormona adrenocorticotropa (ACTH) i testosterona (possible relació amb la maduració de l'eix gonadal en la pubertat), situació de dejú i un baix pes al nàixer que promouen una menor expressió (11). A més a més, també es veu regulada per un feed-back negatiu pel receptor activat per proliferadors de peroxisomes tipus  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) i de manera positiva per C/EBP $\alpha$ .

Així doncs, factors ambientals com el tipus d'alimentació i el sedentarisme juntament amb factors genètic mitjançant la via de les JAK-STAT (*JAK: Janus kinase; STAT: signal transducers and activators of transcription*) contribueixen en la variabilitat en els nivells plasmàtics i en l'expressió del ARNm de dita proteïna (15).



*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

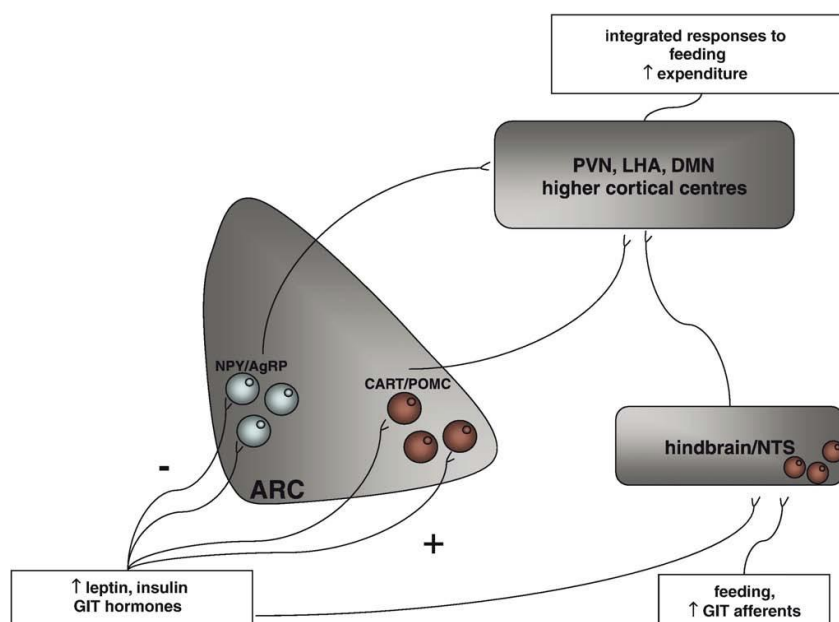
Com es pot observar a la **figura 5**, amb la unió de la leptina al seu receptor específic (Ob-Rb) es produeix un canvi conformacional que promou la fosforilació de les proteïnes JAK-1 i JAK-2 ( amb major preferència per JAK-2), activant-les. Les JAK pertanyen a la família tirosines cinases i la seva fosforilació indueix la fosforilació en residus de tirosina (Tyr) a la regió citoplasmàtica del receptor d'insulina. La fosforilació del receptor en Tyr1138 promou a la vegada l'associació de proteïnes STAT. Aquestes proteïnes un cop s'han associat, son fosforilades promovent la dissociació del receptor i seran translocades al nucli on promouran la transcripció. A la vegada, SOCS-3 (*Suppressor of cytokine signaling 3*) i PTPB1 (*Protein-tyrosine phosphatase 1B*) actuen com inhibidors de la via de senyalització JAK-STAT . Per una banda, SOCS-3 actua impedit la fosforilació del residu de Tyr i proteïnes JAKs i, PTPB1 impedeix la fosforilació de les proteïnes JAKs. (18-21). A la vegada, la pròpia fosforilació de proteïnes JAKs, promou l'activació de proteïnes IRS (*insulin receptor substrate*) les quals estan relacionades en l'activació de les vies PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*) i MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), on la seva alteració també se relaciona en diversos trastorns metabòlics com l'obesitat i dabetes mellitus tipus 2 (16-20).



**Figura 5: Model integrador de la senyalització de la leptina (18).** La unió de la leptina al seu receptor indueix la fosforilació de proteïnes JAK i la unió i fosforilació de STAT-3, la qual seguidament es dissociarà del receptor i serà translocada cap al nucli on promourà la transcripció. A la vegada, SOCS-3 i PTP-1B actuen com inhibidors de JAKs, modulant així la transcripció.

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

El descobriment de la proteïna que codifica aquest gen OB, també conegut com a gen de l'obesitat, ha aportat informació sobre els mecanismes implicats en la homeòstasis energètica, fent referència a que les zones hipotalàmiques específiques encarregades de la regulació de la ingesta i homeòstasis energètica podrien ser susceptibles a una programació permanent mitjançant l'ambient nutricional i hormones, influint així sobre la capacitat de regulació del balanç energètic en la vida adulta (3). A nivell de l'hipotàlem, ens trobem el nucli arqueat (ARC) que presenta receptors específics a la insulina i a la leptina i que seria l'encarregat de rebre i integrar la leptina i factors circulants indicadors de l'estat nutricional (insulina, glucosa, i pèptids gastrointestinals) amb l'objectiu de promoure les respostes fisiològiques que afecten a l'alimentació, sistema simpàtic, producció de glucosa endògena i mantenir el pes corporal dins un rang. Una de les hormones implicades, la leptina, al ser una hormona anorexigènica estaria implicada en la regulació del balanç energètic, la disminució d'ingesta d'aliments (implicada amb la sensació de sacietat) i una major despesa energètica. Aquesta actuaria a nivell d'aquest nucli ARC i promouria per una part la inhibició de neuropèptids orexigènics (NPY i AgRP) i per l'altra, estimularia la secreció de pèptids anorexigènics (POMC i CART) i promouria una major despesa energètica (2) (17). Tal i com es representa en la **figura 6**, els nivells de leptina circulants, juntament amb altres factors, actuarien com indicatiu de les reserves energètiques i l'estat nutricional de l'individu. Aquests romandrien elevats després d'una situació postprandial promovent una major expressió dels neuropèptids POMC i CART i disminuint l'expressió de neuropèptids orexigènics i en contraposició, es trobarien baixos front una situació de dejú afavorint una major expressió de NPY i AgRP. Tot i així, encara està per demostrar-se si un increment en els nivells de triacilglicerols (TAGs), lípids, metabòlits o factors mecànics associats a un estat de hipertròfia dels adipòcits poden també influir en la secreció de la leptina (11).



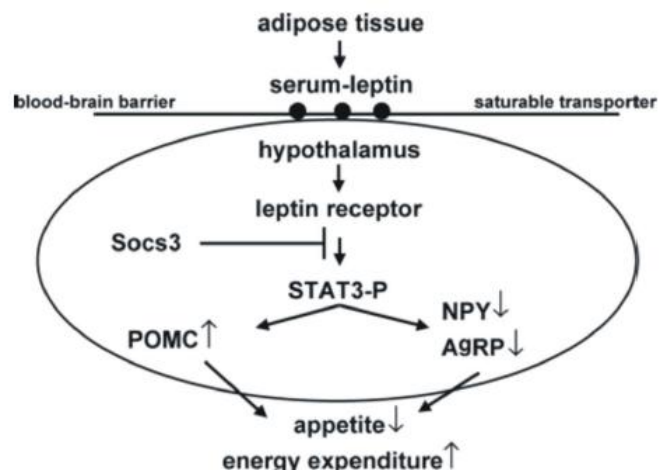
*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

**Figura 6: Esquema il·lustratiu de la regulació de la homeòstasis energètica (1).** Es representen entre altres factors, la insulina i la leptina com indicatius de l'estat nutricional i com actuen juntament amb pèptids gastrointestinals a nivell de ARC, estimulants o inhibint l'expressió dels neuropèptids orexigènics i anorexigènics. També es representen les projeccions des de el nucli arcuat cap altres zones corticals també responsables del manteniment energètic. (Abreviacions: PVN, nucli paraventricular; LHA, àrea hipotalàmica lateral; DMH, nucli dorsomedial; ARC, nucli arcuat; GIT hormones, hormones gastrointestinals; GIT afferents, senyals aferents gastrointestinals; NPY, neuropèptid Y; AgRP, proteïna relacionada amb Agouti; POMC, propiomelancortina).

Per tant, si es produeix una correcta regulació homeostàtica, duu a que l'efecte final de la leptina sigui una disminució dels nivells d'insulina, glucosa i lípids, augmentant la sensació de sacietat, termogènesi i incrementant els nivells circulants d'algunes hormones tals com les hormones tiroidees ( $T_3$  i  $T_4$ ) i reproductives (LH i FSH) (21). És més, en determinades patologies com l'obesitat s'ha vist que se pot donar una pertorbació en les funcions fisiològiques de la leptina a nivell d'hipotàlem, perdent així la seva capacitat per inhibir la ingesta i emetre les senyals de sacietat mitjançant els neuropèptids anorexigènics, POMC i CART(19). A més, varis estudis comparatius entre individus amb obesitat front a individus control amb normopès han pogut demostrar que aquells individus obesos presenten un increment considerable en la síntesis del ARNm de leptina i uns nivells sèrics elevats. Això condueix a pensar que en aquestes zones hipotalàmiques es produeix una resistència a la leptina que desencadena per una part l'atenuació de les senyals anorexigèniques i accions de la leptina per activar les vies de senyalització en les àrees hipotalàmiques implicades en la regulació de l'apetit; i per altre banda, una preservació de les seves accions en el nucli paraventricular i dorsomedial implicades en trastorns cardiovasculars (16) (17).

Aquesta resistència a la leptina pot ser multifactorial, destacant errors a nivell de receptor (tot i que en humans es poc comú); per fenòmens de polimorfismes que alteren la unió leptina-receptor o la transmissió de la senyal; insensibilitat a la leptina a conseqüència d'uns nivells circulants elevats i que duen a una atenuació de les pròpies funcions de la leptina; interrupció del pas de la leptina per la barrera hematoencefàlica o inclús per errors postraduccionals (14) (22). Inclús, varis estudis correlacionen aquesta resistència a la leptina amb una sobreproducció dels inhibidors de la via, com pugui ser SOCS-3. Com he explicat anteriorment i com es veu en la **figura 7**, la proteïna SOCS-3 actua com inhibidor de la via JAK-STAT bloquejant el pas de fosforilació de proteïnes clau en la cascada de senyalització, tals com STAT-3 (14)

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*



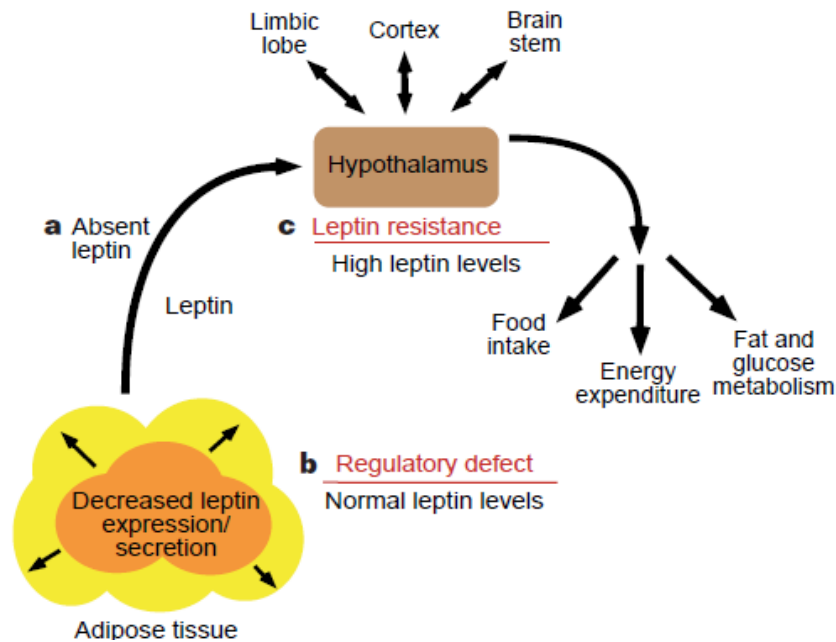
**Figura 7: Mecanisme de SOCS-3 implicat en la supressió dels efectes de la leptina (14).** SOCS-3 actua a nivell de la fosforilació de STAT-3 promovent major expressió dels neuropèptids NPY i AgRP afavorint l'ingesta i atenuant el gast energètic. Per tant, front a sobreexpressió de SOCS-3, aquesta via romandrà per un

major temps inactiva, propiciant una resistència a la leptina.

Es més, es sap que hi ha una perfecte homeòstasi entre els nivells de leptina i insulina, arribant-se a regular mútuament. Així doncs, la leptina inhibeix la producció d'insulina per les cèl·lules  $\beta$  pancreàtiques i, la insulina per la seva banda estimula la producció de leptina en els adipòcits. Ara bé, front a una situació de resistència a la leptina caracteritzat per una hiperleptinèmia, es perd aquesta homeòstasi entre ambdues hormones de tal manera que la leptina deixa d'inhibir la producció d'insulina pancreàtica promovent una hiperinsulinèmia que podrà a la vegada desencadenar a una resistència a aquesta (característic de la diabetes mellitus tipus 2). Dins aquest ambient i sabent el paper clau de la leptina en la correcta programació de l'ingesta i homeòstasi energètica, pareix probable pensar que una hiperleptinèmia materna i/o neonatal durant l'embaràs i en les primeres etapes de la vida podria contribuir en la programació d'una resistència a la leptina i per tant, conduir a una major propensió a la obesitat i altres trastorns metabòlics com una hipertensió(4). Això ve donat perquè com he comentat anteriorment, els nivells de leptina circulants es correlacionen amb el grau d'adipositat, i per tant, aquelles persones amb sobrepès presentaran una hiperleptinèmia que a la vegada conduirà a una resistència a la leptina endògena (23).

És degut a aquests fets que s'estan centrant la majoria d'investigacions en intentar controlar la deposició de grassa en el teixit adipós (TA), fer una barrera de protecció front a mecanismes de lipotoxicitat i mantenir una adequada sensibilitat a glucosa a fi d'evitar que es produeixin errors en aquesta regulació a nivell d'hipotàlem que podrien conduir a una predisposició a la obesitat i altres trastorns metabòlics (15-19) (22). En la **figura 8** es veu representat de manera esquemàtica com aquesta desregulació de la leptina propiciada també per una resistència a ella, pot conduir al desenvolupament d'una obesitat.

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*



**Figura 8: Relació entre la leptina i la patogènesis de l'obesitat (20).** Hi ha tres maneres per les quals una alteració a nivell de regulació de la leptina podrien conduir a un fenotip obès: **a)** La pròpia absència de leptina a conseqüència de errors en la seva síntesis per mutacions en el gen OB o per polimorfismes que alteren la unió al seu receptor conduiria a major emmagatzematge de reserves energètiques i per tant, podria dur cap a la obesitat; **b)** L'atenuació de l'expressió o secreció de leptina conduiria a proliferació i expansió dels adipòcits i per tant, a major grau d'adipocitat major incidència cap obesitat; **c)** Una resistència a la leptina a nivell d'hipotàlem a causa d'una hiperleptinèmia alteraria l'ingesta d'aliments, l'homeòstasi energètica i el metabolisme de les grasses i glucosa.

## Presència de la leptina en llet materna

La leptina es sintetitzada principalment per el teixit adipós en funció del grau de adipositat i participa en la regulació de l'homeòstasi energètica, ingesta i apetit (11). Tot i així, també pot ser sintetitzada, en menor mesura, per la placenta, estomac i epitelí mamari, sent un constituent de la llet materna (inclús de mares prematures) i jugant un paper en els processos de regulació de la pressió arterial i formant part del sistema hematopoètic (35). I es que tot i que juga un paper molt important en la modulació de l'homeòstasi energètica i ingesta no pot ser considerada únicament com una hormona anti-obesitat ja que també te altres aplicacions importants en processos d'angiogènesi, cicatritzacions, hematopoesis, metabolisme ossi, sistema immunitari, etc (36) (37) (38) (39).

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

És important tenir present que la llet materna i la llet en pols, passen a ser les úniques fonts de factors nutricionals i de factors de creixement per el recent nat en l'ambient postnatal. Per una part, la llet materna conté tots els nutrients, factors de creixement, immunitaris i components bioactius que necessita el nadó. Per altre banda, per multitud de raons no totes les mares poden o tenen la possibilitat de amamentar als seus fills i s'acudeix a la llet en pols o llet de fórmula. Aquesta passa a ser un substitutiu de la llet materna tot i que no presenta totes les qualitats de la llet materna i només cobreix les necessitats nutricionals bàsiques (35) (45). Una de les diferències en la composició entre ambdós tipus de llet recau en la presència de leptina en la llet materna i la seva absència en llet en pols. Per tant, si es té en conte que són varis estudis que relacionen la lactància materna, en comparació a la llet de fórmula, amb un menor risc d'obesitat en edats adultes es podria pensar que la leptina al ser un component exclusiu de la llet materna podria estar implicada amb aquesta protecció (31) (34) (50). Inclús, s'arriba a fer menció que aquells nins alimentats amb llet en pols presenten major rapidesa en la guany de pes durant la infància i això els fa més susceptibles a la obesitat (47).

Tot i que les concentracions de leptina en la llet humana varien considerablement entre les persones aquests nivells no es veuen modulats de manera significativa per l'edat gestacional, pes al néixer o sexe del nadó (35). Inclús alguns autors van més enllà i han trobat una correlació positiva entre els nivells de leptina en llet i els nivells circulants de leptina materna front el grau de adipositat (34) (35). Per tant es barreja l'idea que aquells nins amamentats per mares amb un grau de adipositat significatiu podrien estar exposats a majors quantitats de leptina respecte a aquells amamentats per mares amb un grau de adipositat menor.

## **Paper de la leptina durant la lactància**

Hi ha la sospita que les concentracions de leptina en llet materna no se correlacionen amb l'edat gestacional en el moment de néixer i que canvis en l'equilibri hormonal després de l'embaràs tals com disminució de progesterona, estrògens, prolactina i possiblement de leptina són els que permeten iniciar la lactància (35).

Tot i que es sap que la leptina és sintetitzada principalment per el teixit adipós, altres òrgans com l'estomac també la poden sintetitzar en menor mesura. D'aquí que es dugueren a terme estudis per demostrar quin era el paper que duia a terme l'estomac en la síntesis de leptina durant la lactància. El que es va veure és que en rates recent nades, la producció de leptina per part de l'estomac s'inicia en el moment de succió i aquesta roman en uns nivells baixos durant el període de lactància (40). És més, és el canvi de dieta a aliments sòlids el que s'associa a un augment significatiu en la producció de leptina

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

gàstrica. En base a aquests fets, se postula que la principal font de leptina a l'estomac seria la materna, la qual tindria uns efectes biològics en els nounats en un moment en que tant els sistemes de regulació de l'ingesta i teixit adipós es troben immadurs (41).

Altres estudis anaren més enllà i intentaren determinar si el processament de la llet materna en Bancs de Llet podria influir en la concentració de leptina i repercutir en nins prematurs alimentats a través de sonda nasogàstrica. El que es va veure és que tot i que hi havia una disminució relativa en els nivells de leptina a conseqüència d'una desnaturalització irreversible de l'hormona per el calor, aquesta leptina associada a les gotes lipídiques de la llet no quedaven adherides a la sonda i per tant els nins seguien tenint aquest aport tan important per el seu correcte desenvolupament (35). Tot i així, encara queda per demostrar la capacitat del nounat prematur per absorbir aquesta leptina. Per tant, la leptina present en la llet materna seria absorbida per les cèl·lules estomacals del nounat i podria actuar com a regulador fisiològic de l'alimentació a curt termini i exercir altres efectes biològics en un moment en el que tant el sistema de regulació de la ingesta i el teixit adipós encara son immadurs i, la seva absència, contribuir a l'establiment d'un fenotip obès (28-30).

## Estudis experimentals amb suplementació de leptina durant la lactància

Per acabar de definir el paper que arriba a tenir la leptina a nivell embrionari i sobretot durant la lactància, dir que durant la darrera dècada s'estan duent a terme estudis on s'estan investigant els efectes que pot tenir una administració d'una dosi exògena de leptina durant el període de lactància. Dir que existeixen varis models animals per l'estudi de l'obesitat i la seva possible programació en les primeres etapes de vida i que tots ells es basen en una desregulació de la leptina induint així un desequilibri metabòlic que propicia un increment en el contingut de grassa corporal (3) (29) (32) (42-45).

Un dels models més utilitzats es basa en la manipulació genètica de ratolins C57BL, als quals se'ls hi ha induït una mutació en el gen OB. Els diferents estudis passen a anomenar aquests ratolins com ratolins ob/ob i seran, per regla general, ratolins amb un notable increment de deposició de grassa corporal i que a la vegada presenten canvis en la homeòstasi de la glucosa degut a la mutació en el gen OB. És important destacar que la majoria d'estudis es centren amb ratolins i rates com a models experimentals degut al seu elevat grau d'homologia amb la leptina humana; 84% d'homologia amb ratolí i un 83% d'homologia amb la rata (20) (21).

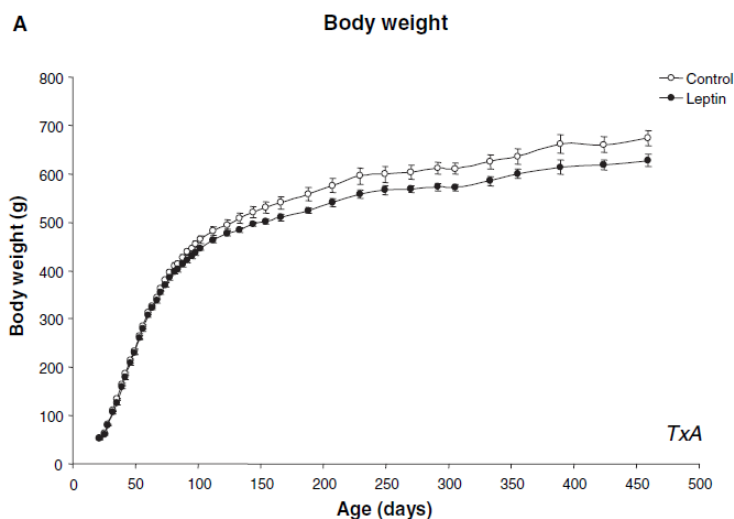


*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

Abans de començar a explicar alguns dels diferents estudis duts a terme, destacar que en aquest treball m'he centrat en explicar aquells estudis realitzats de suplementació amb dosis orals diàries de leptina (dosis fisiològiques) durant el període de lactància (32), comparats amb un controls suplementats amb el vehicle, ja que són els estudis amb els quals s'han obtingut uns resultats més significatius (42-45).

▪ **Diferències en la composició corporal.**

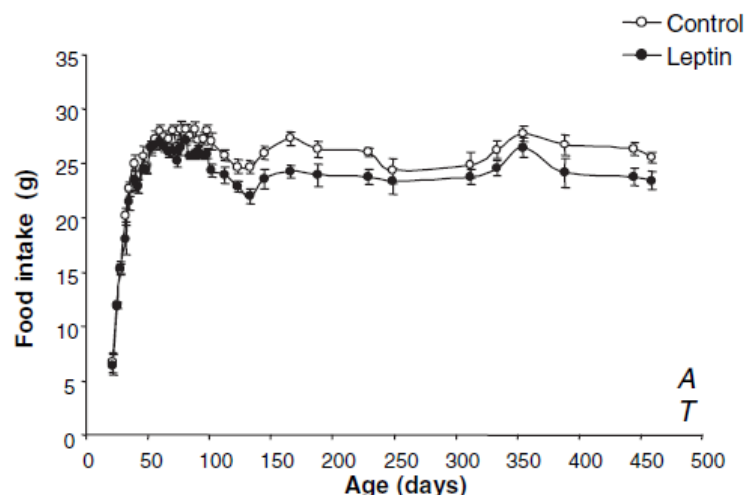
Durant diferents estudis (32) (42) (43) duts a terme, es pogueren apreciar diferències en el pes corporal entre ambdós grups experimentals. Aquestes diferències, en part poden ser atribuïbles a diferències en la ingesta d'aliments, la qual durant tot el període estudiat va ser significativament menor en animals tractats amb leptina. Els animals tractats amb leptina varen dur a terme una ingesta en menys densitat calòrica respecte als controls. En la **figura 9 i figura 10** es veuen representats per una banda els canvis en el pes corporal entre el grup control i els tractats amb una dosi de leptina (aquesta anava des de 1ng en el dia 1 fins a 43,8ng en el dia 20 calculat a partir d'un promig de l'ingesta diària de leptina de la llet materna i per l'altre la ingesta relativa d'aliments per g de pes corporal).



**Figura 9: Diferències en el pes corporal entre grup control i tractat amb leptina durant la lactància (42).** Les diferències entre ambdós grups comencen a ser significatives a partir del dia 188. ( $P < 0,05$ ; efecte interactiu entre el tractament amb leptina y la edat, ANOVA).

**Figura 10: Representació de la ingesta relativa (g) per grams de pes corporal (42).**

La ingesta d'aliments acumulada durant tot el període d'investigació va ser significativament major en el grup control (*control: 33.317 ±*



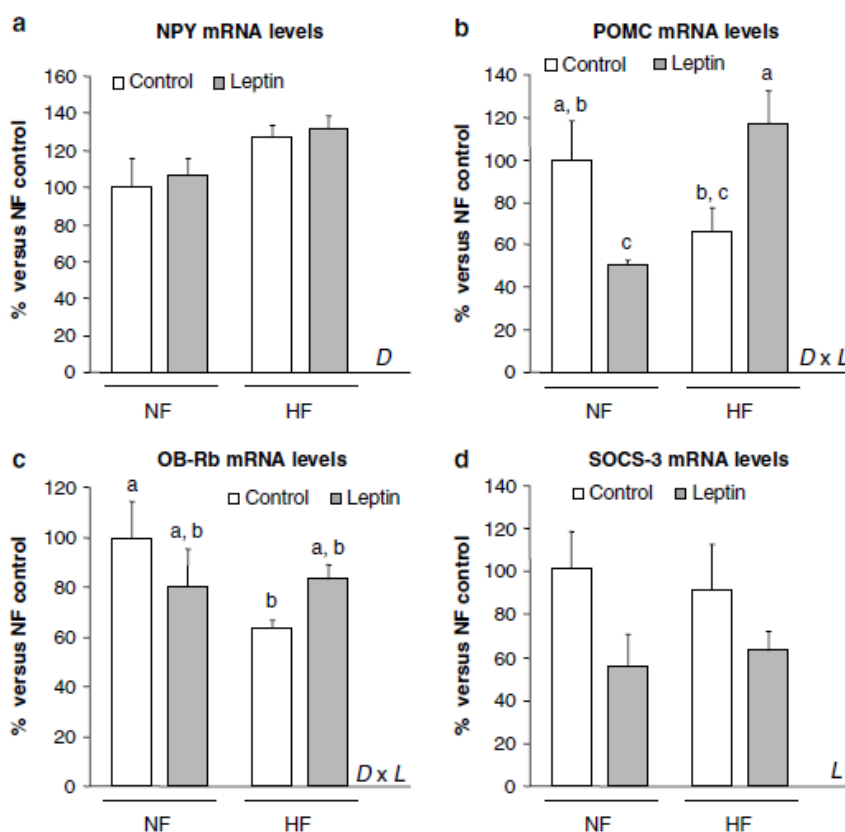


*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

474 kcal; -grup tractat:  $30.827 \pm 761$  kcal,  $P < 0,05$ , prova *t* de Student).

- **Canvis en l'expressió de mRNA codificants de NPY, OB-Rb, POMC i SOCS-3.**

Altres investigacions realitzades estudiaren l'expressió hipotalàmica dels neuropèptids regulats per la leptina i que participen en el control de la ingesta d'aliments, així com l'expressió de OB-Rb i SOCS-3 amb l'objectiu d'avaluar la resistència a la leptina i l'efecte del tipus de dieta sobre ells. A la **figura 11**, es veuen representats els nivells de mRNA codificants de rates de 6 mesos d'edat i que han rebut una dosi diària de leptina oral i que després del deslletament han estat sotmesos a dos tipus de dieta, FN ("normal-fat") i HF ("high-fat"), així com els seus controls.



**Figura 11: Nivells de mRNA dels neuropèptids NPY i POMC, juntament amb els nivells del mRNA OB-Rb i SOCS-3 (42).** Els nivells de mRNA es varen quantificar per PCR a temps real i a la vegada, analitzant-ne l'efecte del tipus de dieta (D), efecte del tractament amb leptina (L) i a vegades, la interacció entre la dieta i tractament amb leptina (DxL). A més, es considera com a significatiu un valor  $p < 0,05$  ANOVA.

A nivell hipotalàmic, les diferències en l'expressió dels distints neuropèptids es podrien també correlacionar amb l'ingesta d'aliments, sent major en el grup control respecte al grup tractat amb leptina. A més, considerant que NPY i POMC son els principals neuropèptids

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

estimulants i inhibidors de la ingesta d'aliments, respectivament, es important destacar que en els animals control, la relació NPY/POMC va augmentar com a possible efecte del tipus de dieta; mentres, que en els animals tractats amb leptina, aquest quocient es va atenuar significativament.

La capacitat de resposta del hipotàlem sobre la ingesta d'aliments i el pes corporal no només ve mediada per els nivells circulants de leptina, sinó també per els factors determinants de la sensibilitat a aquesta, com puguin ser els seus receptor (OB-Rb) i SOCS-3. S'ha pogut observar una disminució dels nivells de mRNA codificants per OB-Rb en rates control sotmeses a una dieta HF. En contraposició, els nivells en rates tractades amb leptina i baix una dieta HF no es veren afectats. Això ens podria dur a pensar en una major resistència a un desenvolupament de l'obesitat, i per tant, el tractament amb leptina podria protegir als animals contra la resistència a les accions de la leptina induïdes per la dieta. A més, SOCS-3 és un inhibidor de la via de senyalització de la leptina i un mediador de la resistència a aquesta hormona. Analitzant els diferents estudis, s'ha pogut observar una disminució significativa en els nivells de ARNm de SOCS-3 en aquells animals tractats front al grup control tant en virtut a una dieta NF com amb una dieta HF. Així doncs, podríem pensar que aquesta disminució en els nivells de SOCS-3 en aquells tractats amb leptina se veuria atenuada la sensibilitat a la obesitat.

De manera general, tots aquells canvis en els nivells de RNAm codificants per NPY, POMC, SOCS-3 i OB-Rb ens duriem a pensar, que tot i que se produís una dieta amb alt contingut calòric, amb l'administració de leptina es podria mirar de controlar la ingesta d'aliments i el pes corporal. Tot i així, encara no s'ha pogut garantir que els canvis observats tinguin lloc a nivell del nucli paraventricular (PVN).

▪ *Preferències per el tipus de dieta*

Les preferències per el tipus de dieta es van analitzar a través de la preferència entre dues botelles, una d'elles constituïda amb una dieta rica en carbohidrats i l'altre rica en greixos. Es important destacar que tot i que els components dietaris fossin diferents, ambdues mantenien la mateixa densitat calòrica (2,31 Kg/cal) (42). Aquestes preferències s'analitzaren als 9 i 14 mesos d'edat, els valors significatius només s'apreciaren als 9 mesos d'edat veient-se per part del grup control una preferència a dieta rica en greixos (66% d'ingesta respecte al 34% d'ingesta de la dieta rica en carbohidrats) i el grup tractat amb leptina no mostrà una preferència clara, consumint en la mateixa proporció ambdós tipus de dieta (47% dieta rica en greixos i 53% dieta rica en carbohidrats) (42).

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

▪ *Resistència a la insulina*

A fi de determinar millor l'efecte del tractament de leptina durant la lactància sobre la sensibilitat a la insulina en l'edat adulta alguns estudis realitzaren el test de HOMA-IR (*homeostasis model assessment*). A partir de les dades obtingudes prèviament dels nivells d'insulina i de glucosa en condicions de dejú i seguint les pautes del estudi (51), es fa una extrapolació a fi de que elevades puntuacions indiquen baixa sensibilitat i al revés. En l'estudi (42) amb el qual m'he basat, es va veure que als 9 mesos d'edat, aquest índex va ser significativament menor en el grup tractat amb leptina en comparació al grup control. Per tant, aquests resultats son indicatius que aquells animals tractats amb dosis fisiològiques de leptina, presentaven una major sensibilitat a la insulina en edat adulta.

Tot i així, destacar que també s'han realitzat estudis experimentals amb dosis farmacològiques tot i que no s'han obtingut els mateixos resultats. Aquestes diferències entre ambdós tipus d'estudi (a dosis farmacològiques i a dosis fisiològiques) es poden atribuir per una part a les diferents formes d'administració i per l'altre, a les diferents dosis utilitzades. Ja que també s'ha pogut reportar que unes dosis massa elevades de leptina, també poden son perjudicials podent desencadenar en una resistència (45).

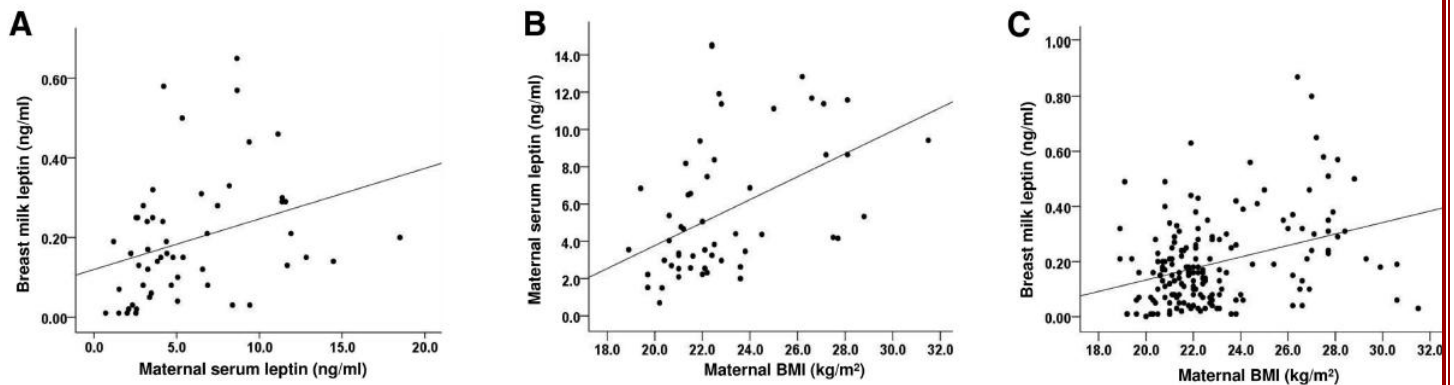
## Estudis d'associació en humans

En humans, fins al moment el que s'havia pogut constatar és que els nivells de leptina romanen elevats durant l'embaràs i el desenvolupament embrionari, en particular durant el desenvolupament de l'hipotàlem (49).

Front a una gran evidència, gràcies als resultats obtinguts amb els estudis experimentals, de que el pes infantil pot estar influenciat per la leptina durant les etapes primerenques de la vida s'han duit a terme estudis en humans. Aquests estudis, s'han fonamentat en estudis d'associació entre les concentracions de leptina en sèrum i la llet materna en relació a les diferents etapes de la lactància amb l'objectiu de determinar si existeix una relació entre els nivells de leptina i paràmetres antropomètrics entre mares i fills (30) (31).

Un d'aquests estudis duts a terme és pot veure representat en la **figura 12**. En aquest concretament, se representaren per una part (figura 12A) els nivells de leptina en sèrum matern front als nivells de leptina en la llet materna. Per altre banda, es comparen l'índex de massa corporal i els nivells de leptina en sèrum (figura 12B) i, finalment es representen els valors antropomètrics materns i els nivells de leptina en llet materna. Tots ells analitzats durant un període de 6 mesos.

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

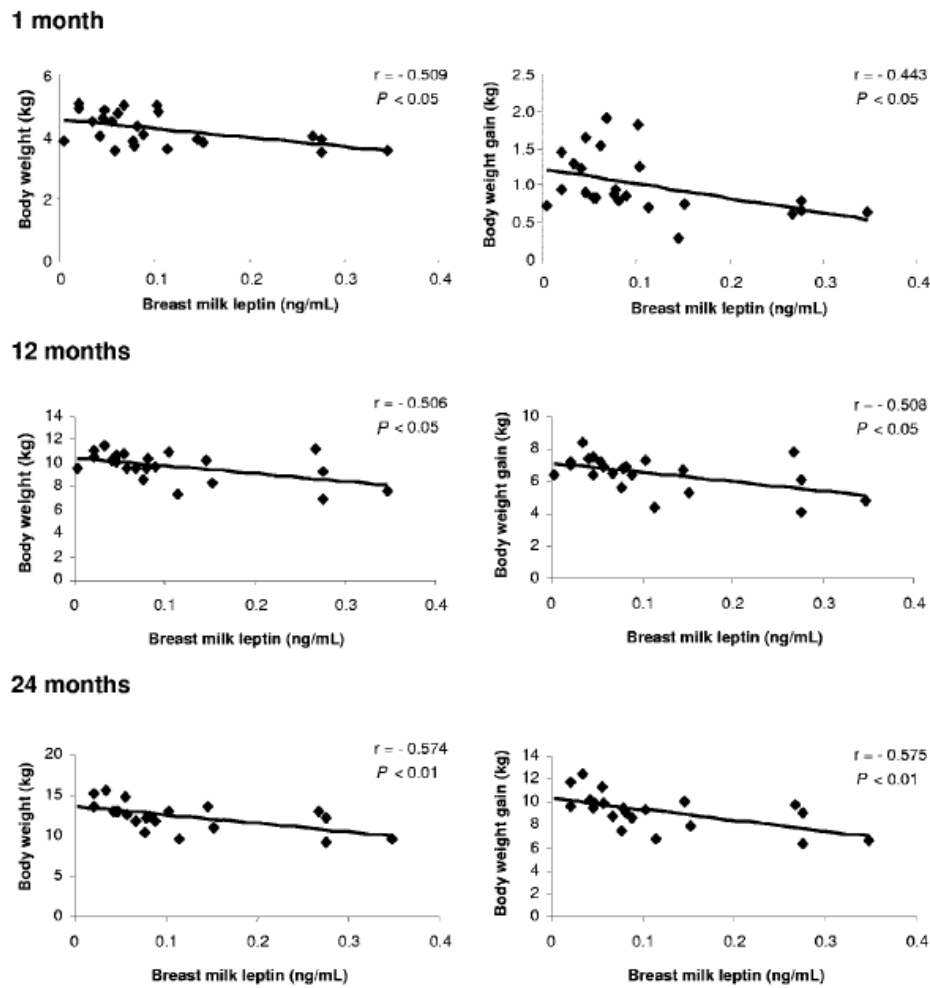


**Figura 12 (30).** En la figura A es fa una comparació entre els nivells de leptina en sèrum matern (ng/ml) i en llet materna (ng/ml). En la figura B, es compara les mesures antropomètriques maternes ( $\text{kg/m}^2$ ) i els nivells de leptina en sèrum i en la figura C, es correlacionen l'índex de massa corporal matern ( $\text{kg/m}^2$ ) amb els nivells de leptina en llet materna (ng/ml). En tots ells es veu una correlació positiva durant tot el període de lactància.

Un altre estudi dut a terme és el que es veu representant en la **figura 13**. En ell es va intentar demostrar una correlació entre els nivells de leptina en llet materna i el guany de pes del lactant, encara que se va obtenir una correlació negativa en els resultats.

És important destacar que així com hi ha una correlació positiva entre els nivells de leptina amb l'índex de massa corporal i adipositat de la mare (**figura 12**), s'ha pogut observar una correlació negativa entre els nivells de leptina i el increment de pes del lactant (**figura 13**). De fet, en altres estudis publicats no s'ha pogut observar aquesta associació negativa, però és creu que factors com l'herència familiar, la participació dels components genètics i factors ambientals, que són determinants de l'obesitat infantil podrien haver emmascarat els efectes de la leptina ja que es varen considerar mares amb cert grau d'obesitat i per tant, entraven en joc multitud d'altres factors (44).

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*



**Figura 13: Correlacions entre els nivells de leptina en llet materna i el pes corporal del lactant durant (esquerre) o el guany de pes (dreta) (44).** Es pot observar una correlació negativa entre els nivells de leptina en llet materna (ng/ml) i el pes corporal del lactant (kg) i l'augment de pes (kg) en les edats reportades (1, 12 i 24 mesos de vida).

## Mecanismes epigenètics

El concepte d'epigenètica fa referència a modificacions covalents a nivell de DNA i histones (per metilació, acetilació, fosforilació, ubiquitinació, etc) que poden regular la transcripció dels gens sense alterar la seqüència de nucleòtids del DNA (10) i va ser descrit per primer pic per Conrad Waddington, en 1942. És a dir, l'epigenètica engloba aquells canvis heretables en l'expressió gènica o fenotip cel·lular sense que es produeixi canvis en l'aparell de bases Watson-Crick (28). En els mamífers, casi tota la metilació del DNA es produeix en residus de citosina i guanina en les illes CpG i el grau de metilació està correlacionat en la taxa transcripcional, veient-se major metilació a nivell de promotor en aquells gens sotmesos a repressió transcripcional (10) (29).

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

Com he comentat en apartats anteriors, pareix que la leptina té un paper crític en el desenvolupament normal de les vies hipotalàmiques en el nucli ARC implicades en la regulació del pes corporal. A partir d'aquí es centren diferents estudis de metilació de DNA utilitzant rates com a models experimentals. Aquests han dut a terme un mapetjat els dinucleòtids CpG dels promotors dels neuropèptids orexigènics i anorexigènics i de proteïnes clau de les vies JAK-STAT, tal com SOCS-3 i el receptor de la leptina OBR-b a fi d'identificar possibles llocs potencials de ser susceptibles a la metilació i demostrant la seva influència en la transcripció del gen OB. A més, els estudis van més enllà de mirar la diferència en el grau de metilació, i miren de correlacionar el grau de metilació amb el tipus de dieta i determinar una possible interacció entre la dieta i un tractament amb dosis de leptina exògena (23).

En funció del concepte d'epigenètica i d'acord al paper que té la leptina en les primeres etapes, es postula la idea de si aquesta hormona també podria estar implicada en l'establiment de patrons de metilació de ADN. De fet, varis estudis han descrit diferències en la metilació en els promotors que codifiquen pels neuropèptids anorexigènics entre grups experimentals tractats amb dosis fisiològiques de leptina via oral durant la lactància. D'aquesta manera, es creu que el patró de metilació podria contribuir a explicar les diferències que es produeixen en els nivells d'expressió de POMC (fins al moment només s'han referenciat efectes sobre els canvis de metilació a nivell de POMC) (28) (29). Tot i així, és fa necessari la realització de més estudis d'investigació dins aquesta línia a fi d'esbrinar els possibles efectes epigenètics de la leptina durant etapes primerenques de la vida.

## Conclusions

L'obesitat a conseqüència d'una modernització, un creixement econòmic i un procés d'urbanització juntament amb un augment del consum d'aliments d'alta densitat calòrica i acompanyada d'uns hàbits cada cop més sedentaris, actualment és considerada una pandèmia mundial amb una prevalença en augment i que afecta tant a adults com a nins (4-6). Tot i que en l'adulthood els factors genètics i ambientals com l'estil de vida i els hàbits dietaris poden condicionar a un individu a aquesta patologia, la susceptibilitat a aquesta podria estar determinada ja en les primeres etapes de la vida (1) (2).

La leptina és una hormona anorexigènica produïda i secretada principalment pel teixit adipós i els seus nivells circulants es correlacionen amb la grandesa de les reserves energètiques. Aquesta hormona, a nivell central, promou l'expressió i alliberació de neuropèptids anorexigènics (principalment POMC) i inhibeix els orexigènics (principalment NPY). D'aquesta manera s'afavoreix una regulació eficient de l'ingesta d'aliments i

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

homeòstasi energètica i, a la vegada, s'intenta mantenir les reserves de grassa dins un rang de normalitat (16-20).

Les funcions de la leptina varen ser descrites per primer cop en adults i es relacionà amb el fenotip obès. Tot i així, en la darrera dècada s'ha relacionat la leptina com un factor clau durant un període crític pel desenvolupament normal de les vies hipotalàmiques en el nucli arquat, les quals són importants en la regulació de la ingesta d'aliments i homeòstasi energètica. De fet, ratolins deficientes en el gen OB presenten alteracions a nivell de nucli arquat i en els nivells de leptina en edats adultes. Aquests en l'adulthood, per ells sols, no són capaços de revertir els defectes neuroanatòmics però sí que s'han pogut revertir amb una administració fisiològica de leptina via oral en ratolins recent nats ob/ob (33) (42).

A pesar de que les concentracions de leptina poden variar d'una persona a una altra, hi ha una creixent evidència epidemiològica que suggereix que la lactància materna en comparació a la fórmula infantil aporta al nadó una protecció a la obesitat en edats adultes. Al ser la leptina un constituent de la llet materna i estar absent en la llet en pols juntament amb les implicacions que té aquesta hormona en l'establiment de les vies de regulació de la ingesta i balanç energètic, fa pensar que és un factor determinat en l'establiment d'una barrera de protecció a patologies en edats adultes (28-32) (43-45).

## Recomanacions

Un cop finalitzat aquest treball de recerca bibliogràfica, l'aportació que faig en aquest treball és un seguit de recomanacions a fi d'ajudar a disminuir/frenar aquesta incidència en augment de l'obesitat actuant en les primeres etapes de vida. Aquestes recomanacions són:

- Degut a l'estat actual de pandèmia en que es troba l'obesitat, és important dissenyar programes de prevenció i consciència ja des de les primeres etapes de vida. Remarcant la importància de períodes crítics com el període fetal i prenatal en la programació de trastorns metabòlics en la vida adulta.
- La llet materna conté nutrients, factors de creixement i altres components beneficiosos per el nadó. Per tant, dins la mesura possible recomanar a mares i futures mares una lactància amb llet materna, inclús en aquells nadons prematurs podent recórrer a Bancs de Llet front a una impossibilitat per part de la mare.
- En virtut de les diferències entre la llet materna i la llet en pols (o llet de fórmula en general), on una de les diferències recau en la presència o no de leptina i sabent els beneficis que pot tenir aquesta per el noutat, obrir noves línies d'investigació



*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

per estudiar els efectes i conseqüències que podria tenir la introducció de la leptina, en dosis fisiològiques, a la llet en pols.

- Destinar una part d'estudis d'investigació a mirar de determinar si canvis en la quantitat d'ingesta de leptina durant la lactància poden afectar al desenvolupament normal de les vies hipotalàmiques (fent per exemple estudis de desenvolupament cognitiu en nins) o a altres mecanismes d'impronta metabòlica.
- Utilitzar els coneixements dels efectes de la leptina com a factor inductor de sacietat i els resultats obtinguts en estudis experimentals amb dosis fisiològiques de leptina exògena, a fi de proporcionar una diana terapèutica potencial per frenar la prevalença d'obesitat.
- Centrar investigacions en l'esbrinament d'aquells elements transcripcionals que són més vulnerables als canvis en els nivells de leptina durant el desenvolupament neurològic.
- Intentar esbrinar i comprendre millor els mecanismes transcripcionals en la regulació gènica de la línia germinal en desenvolupament, aportant informació sobre els mecanismes de programació transgeneracional.

## Agraïments

A la meva tutora Catalina Picó Segura del departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut, per el seu suport i convicció amb mi. A la meva família i en dedicació a Miquel B.R.

## Bibliografia

1. Cottrell, E. C. & Ozanne, S. E. Early life programming of obesity and metabolic disease. *Physiol. Behav.* **94**, 17–28 (2008).
2. Ikenasio-Thorpe, B. a, Breier, B. H., Vickers, M. H. & Fraser, M. Prenatal influences on susceptibility to diet-induced obesity are mediated by altered neuroendocrine gene expression. *J. Endocrinol.* **193**, 31–7 (2007).
3. Konieczna, J. *et al.* Oral leptin treatment in suckling rats ameliorates detrimental effects in hypothalamic structure and function caused by maternal caloric restriction during gestation. *PLoS One* **8**, e81906 (2013).
4. Taylor, P. D. & Poston, L. Developmental programming of obesity in mammals. 287–298 (2005). doi:10.1113/expphysiol.2005.032854



*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

5. Yang, Z. & Huffman, S. L. Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. *Matern. Child Nutr.* **9 Suppl 1**, 105–19 (2013).
6. Pico, C. & Palou, A. Perinatal programming of obesity : an introduction to the topic. **4**, 2011–2013 (2013).
7. Ong, K. K. & Dunger, D. B. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* **151 Suppl 3**, U131–9 (2004).
8. Dulloo, a G., Jacquet, J., Seydoux, J. & Montani, J.-P. The thrifty “catch-up fat” phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int. J. Obes. (Lond).* **30 Suppl 4**, S23–35 (2006).
9. Hales, C. N. & Barker, D. J. The thrifty phenotype hypothesis. *Br. Med. Bull.* **60**, 5–20 (2001).
10. Iugr, H. *et al.* Developmental Origins of the Metabolic Syndrome : Prediction , Plasticity , and Programming. 571–633 (2005). doi:10.1152/physrev.00053.2003.
11. Ahima, R. S. & Flier, J. S. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* **62**, 413–37 (2000).
12. Manuscript, A. Neurodevelopmental Actions of Leptin. 2–9 (2013). doi:10.1016/j.brainres.2010.04.011.Neurodevelopmental
13. Reitman, M. L., Bi, S., Marcus-Samuels, B. & Gavrilova, O. Leptin and its role in pregnancy and fetal development--an overview. *Biochem. Soc. Trans.* **29**, 68–72 (2001).
14. Lubis, A. R., Widia, F., Soegondo, S. & Setiawati, A. The role of SOCS-3 protein in leptin resistance and obesity. *Acta Med. Indones.* **40**, 89–95 (2008).
15. Henson, M. C. & Castracane, V. D. Leptin in pregnancy: an update. *Biol. Reprod.* **74**, 218–29 (2006).
16. Bell, M. E., Bhatnagar, S., Akana, S. F., Choi, S. & Dallman, M. F. Disruption of arcuate/paraventricular nucleus connections changes body energy balance and response to acute stress. *J. Neurosci.* **20**, 6707–13 (2000).
17. Bouret, S. G., Draper, S. J. & Simerly, R. B. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J. Neurosci.* **24**, 2797–805 (2004).
18. Granado, M., Fuente-Martín, E., García-Cáceres, C., Argente, J. & Chowen, J. a. Leptin in early life: a key factor for the development of the adult metabolic profile. *Obes. Facts* **5**, 138–50 (2012).

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

19. Bouret, S. G., Draper, S. J. & Simerly, R. B. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J. Neurosci.* **24**, 2797–805 (2004).
20. Friedman, J. M. & Halaas, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* **395**, 763–70 (1998).
21. Blancas-flores, G. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. **144**, 535–542 (2008).
22. Palou, M., Priego, T., Sánchez, J., Palou, A. & Picó, C. Sexual dimorphism in the lasting effects of moderate caloric restriction during gestation on energy homeostasis in rats is related with fetal programming of insulin and leptin resistance. *Nutr. Metab. (Lond)*. **7**, 69 (2010).
23. Plagemann, A. *et al.* Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J. Physiol.* **587**, 4963–76 (2009).
24. Considine, R. V *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* **334**, 292–5 (1996).
25. Wauters, M., Considine, R. V & Van Gaal, L. F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur. J. Endocrinol.* **143**, 293–311 (2000).
26. Picó, C. *et al.* Role of leptin present in maternal milk in the control of energy balance during the post-natal period. *Genes Nutr.* **2**, 139–41 (2007).
27. Ong, K. K. & Dunger, D. B. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* **151 Suppl**, U131–9 (2004).
28. Palou, M. *et al.* Protective effects of leptin during the suckling period against later obesity may be associated with changes in promoter methylation of the hypothalamic proopiomelanocortin gene. *Br. J. Nutr.* **106**, 769–78 (2011).
29. Picó, C., Palou, M., Priego, T., Sánchez, J. & Palou, A. Metabolic programming of obesity by energy restriction during the perinatal period: different outcomes depending on gender and period, type and severity of restriction. *Front. Physiol.* **3**, 436 (2012).
30. 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.* **70**, 633–7 (2011).

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

31. Doneray, H., Orbak, Z. & Yildiz, L. The relationship between breast milk leptin and neonatal weight gain. *Acta Paediatr.* **98**, 643–7 (2009).
32. Picó, C. *et al.* The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life. *Int. J. Obes. (Lond)*. **31**, 1199–209 (2007).
33. Bouret, S. G. & Simerly, R. B. Minireview: Leptin and development of hypothalamic feeding circuits. *Endocrinology* **145**, 2621–6 (2004).
34. Ucar B, Kirel B, Bor O, Kilic FS, Dogruel N, Aydogdu SD, Tekin N. Breast milk leptin concentrations in initial and terminal milk samples: relationships to maternal and infant plasma leptin concentrations, adiposity, serum glucose, insulin, lipid and lipoprotein levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* **13**,149–156 (2000).
35. Resto, M. *et al.* Leptin Levels in Preterm Human Breast Milk and Infant Formula. *Pediatrics* **108**, e15–e15 (2001).
36. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, *et al.* Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Neuroendocrinology* **68**, 187–191 (1998).
37. Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* **106**, 501–509 (2000).
38. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, *et al.* Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* **2**, 589–593 (1996).
39. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Neuroendocrinology* **21**, 263–307 (2000).
40. Oliver P, Pico C, De Matteis R, Cinti S, Palou A. Perinatal expression of leptin in rat stomach. *Dev Dyn* **223**, 148–154 (2002).
41. Yuan C, Attele A, Wu J, Zhang L, Shi Z Peripheral gastric leptin modulates brain stem neuronal activity in neonates. *Am J Physiol* **277**, G626–G630 (1999).
42. Sánchez, J. *et al.* Oral supplementation with physiological doses of leptin during lactation in rats improves insulin sensitivity and affects food preferences later in life. *Endocrinology* **149**, 733–40 (2008).

*Recerca bibliogràfica sobre el paper de la leptina durant la gestació i la lactància sobre la prevenció de l'obesitat en edat adulta*

43. Sanchez J, Oliver P, Miralles O, Ceresi E, Pico C, Palou A . Leptin orally supplied to neonate rats is directly uptaken by the immature stomach and may regulate short-term feeding. *Endocrinology* **146**, 2575–2582 (2005).
44. Miralles, O., Sánchez, J., Palou, A. & Picó, C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity (Silver Spring)*. **14**, 1371–1377 (2006).
45. Vickers, M. H. *et al.* The effect of neonatal leptin treatment on postnatal weight gain in male rats is dependent on maternal nutritional status during pregnancy. *Endocrinology* **149**, 1906–13 (2008).
46. White, C. L., Purpera, M. N. & Morrison, C. D. Maternal obesity is necessary for programming effect of high-fat diet on offspring. 1464–1472 (2009). doi:10.1152/ajpregu.91015.2008.
47. Stettler, N. *et al.* Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* **111**, 1897–903 (2005).
48. Journal, T., Endocrinology, C., Copyright, M., Endocrine, T. & Vol, S. Printed in U.S.A. 1145. **84**, 1145–1148 (2014).
49. Koutcherov Y, Mai JK, Paxinos G. Hypothalamus of the human fetus. *Journal of Chemical Neuroanatomy* **26**, 253–270 (2003).
50. von Kries, R. *et al.* Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* **319**, 147–50 (1999).
51. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**, 412–419 (1985).