



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Programació perinatal de la obesitat: efectes de la restricció calòrica durant la gestació i la lactància sobre la propensió a patir obesitat

Alfonsina Ballester López

Grau de Bioquímica

Any acadèmic 2012-13

DNI de l'alumne: 41584345T

Treball tutelat per la Dra. 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:
obesitat, gestació, lactància, restricció calòrica, leptina, programació metabòlica.

INDEX

RESUM.....	4
INTRODUCCIÓ.....	5
BAIX PES AL NÉIXER I “HIPÒTESI DEL FENOTIP ESTALVIADOR”.....	6
DESENVOLUPAMENT DEL TEMA:	
1. RESTRICCIÓ CALÒRICA.....	7
1.1 GESTACIÓ.....	7
1.2 LACTÀNCIA.....	8
2. MECANISMES DE PROGRAMACIÓ.....	10
2.1 EPIGENÈTICA.....	10
2.2 REMODELACIÓ TISSULAR.....	14
2.3 INFLUÈNCIES HORMONALS: LA LEPTINA.....	17
2.3.1 AUGMENT DE LEPTINA POSTNATAL.....	18
2.3.2 LLET MATERNA I LEPTINA.....	21
CONCLUSIÓ.....	22
RECOMANACIÓ.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	26

RESUM

L'obesitat suposa, cada cop més, un problema de salut greu en gran part de la població occidental. Cal tenir en compte que l'obesitat no només és resultat de la genètica de l'individu combinada amb l'estil de vida que aquest pugui dur a terme; nombrosos estudis científics posen de manifest l'existència d'una programació metabòlica durant el desenvolupament fetal la qual juga un paper clau en la predisposició a patir obesitat en l'etapa adulta. Així, existeixen tota una sèrie de mecanismes rellevants que contribuiran en l'establiment d'aquest patró metabòlic en períodes crítics com ho són la gestació i la lactància. Aquests mecanismes de programació són, a la vegada, sensibles a tota una sèrie de condicions a les quals l'individu es veu exposat. Entre aquestes influències claus destaca la nutrició materna. Així doncs, alguns estudis han evidenciat la possible relació existent entre una restricció calòrica materna durant la gestació i la lactància i la programació perinatal de l'obesitat; una restricció calòrica durant la gestació sembla tenir conseqüències negatives en el sentit que la programació afavoreix l'eficiència metabòlica i l'acumulació de greix. En canvi, una restricció calòrica moderada durant la lactància sembla tenir efectes ben diferents. Tanmateix però, encara calen futures investigacions que aportin més evidències. A partir d'aquí doncs, l'aplicació d'aquests coneixements podria resultar una estratègia per prevenir des de les etapes més inicials del desenvolupament, l'efecte creixent de l'obesitat.

INTRODUCCIÓ

L'obesitat és una epidèmia que representa, cada vegada més, un problema significatiu de salut per a la societat occidental [1]. No només té un greu impacte en el benestar i la qualitat de vida de l'individu sinó que s'associa al desenvolupament de moltes patologies tals com la diabetis tipus II, alteracions cardiovasculars, etc. [1]. De forma general, l'obesitat s'atribueix a una base genètica, així mateix, també se li associen certs hàbits i comportaments com ara una dieta rica en greixos combinada amb una falta d'activitat física. Ara bé, nombrosos estudis han posat de manifest la importància de l'ambient en el qual es desenvolupa el fetus com a origen i causa d'una futura obesitat [1-3].

Així doncs, el desenvolupar una obesitat no només és resultat del conjunt entre la genètica individual i l'estil de vida, sinó que també és crític l'ambient en el qual es veu exposat el nin en períodes crucials com la gestació i la lactància [2]. Durant aquests períodes s'estableix un programa de desenvolupament anomenat empremta metabòlica (*metabolic imprinting*) el qual rebrà influències condicionants de l'ambient, entre les que destaca la dieta, de tal manera que serà clau la nutrició o estatus energètic de la mare [4]. Aquesta empremta metabòlica és doncs, el procés a partir del qual un estímul en períodes crítics del desenvolupament és capaç d'afectar a la fisiologia i a les respostes metabòliques en l'etapa adulta de la descendència [5]. Hi ha diversos mediadors potencials de l'empremta metabòlica de l'obesitat en funció de l'estatus energètic de la mare: els nivells de glucosa i d'algunes hormones com la leptina, mecanismes epigenètics, etc., aquests afectaran al propi metabolisme del fetus en l'etapa postnatal i en la seva predisposició a patir malalties com l'obesitat [6].

Són molts els estudis, tant epidemiològics com en models animals, els que destaquen la nutrició materna durant la gestació i la lactància com a gran influència ambiental en la programació metabòlica que afecta als sistemes reguladors del balanç energètic posterior del nin [7, 8]. Així, la nutrició perinatal té un impacte directe en la susceptibilitat de patir alteracions metabòliques en etapes posteriors de la vida, de tal manera que un estat de dèficit energètic en la mare es podria traduir en una major predisposició a patir obesitat en l'edat adulta [2].

Cal tenir en compte que l'adquisició de nous coneixements en aquests àmbits, sobre factors i mecanismes implicats en el programa metabòlic i els seus efectes, podria ser útil per conèixer més sobre el desenvolupament de l'obesitat i la possibilitat de prevenir-la.

En primer lloc es comenten alguns estudis epidemiològics i experiments en animals on s'ha portat a terme una restricció calòrica de la mare durant la gestació i la lactància i quines són les conseqüències que s'observen en la futura salut de la descendència. Seguidament, es realitzarà una descripció dels possibles mecanismes i factors implicats en la programació metabòlica que podrien jugar un paper clau en la predisposició a desenvolupar obesitat en etapes posteriors de la vida. Finalment doncs, s'identificaran algunes estratègies que podrien ser claus en la prevenció de l'obesitat mitjançant una breu recomanació.

BAIX PES AL NÉIXER I “HIPÒTESI DEL FENOTIP ESTALVIADOR”

El pes al néixer, encara que no sigui una anàlisi perfecte i n' existeixen altres, és una mesura no invasiva, fàcil d'obtenir i indirecte de l'ambient fetal, relacionada amb la nutrició que arriba al fetus i amb el creixement intrauterí [9], així com també de la futura propensió a desenvolupar obesitat i patir malalties relacionades, donant evidència precisament al concepte de “la programació de la salut i la malaltia”. Així doncs, alguns estudis l'han relacionat en desenvolupar possibles patologies en l'edat adulta. David Barker i els seus col·laboradors van descobrir una associació entre el baix pes del naixement i el risc de desenvolupar malalties cardiovasculars en etapes posteriors. Així mateix, altres estudis l'han relacionat amb el risc de patir hipertensió, diabetis tipus II i obesitat en etapes adultes [10-12]. Cal tenir en compte però, que no sempre una alteració en la nutrició materna es manifesta amb un canvi en el creixement fetal i que per tant pot existir predisposició a desenvolupar obesitat i altres patologies sense que el nin en el moment de néixer hagi presentat baix pes [13]. I el mateix passa de forma contrària, és a dir, no sempre un baix pes al néixer està provocat per una restricció calòrica o desnutrició materna, sinó que hi ha altres factors a tenir en compte com ara els fluxos sanguinis, el transport placentari, etc.

En general, aquestes relacions van portar a pensar que efectivament durant el període embrionari i fetal tenia lloc una programació de l'estructura, la fisiologia, i el metabolisme del cos, sorgint així l' “Hipòtesi de l'origen fetal de les malalties de l'adult” que va proposar Barker i els seus col·laboradors durant la dècada dels 50. Posteriorment, també es va proposar l' “Hipòtesi del fenotip estalviador” de Hales i Barker al 1992. En ella es considera que una restricció calòrica durant el desenvolupament fetal provocaria una resposta adaptativa de tal manera que es prioritzés el creixement dels òrgans i l'eficiència metabòlica per tal de preparar-se per a un ambient amb recursos escassos. Així, una restricció calòrica contínua en aquestes etapes podria conduir a unes adaptacions que podrien tenir un efecte en el metabolisme del nou-nat i podria influenciar-lo en la propensió a patir obesitat i a desenvolupar per tant, malalties cròniques relacionades amb aquesta [14]. Així doncs, ens fa pensar que mitjançant la empremta metabòlica es té l'objectiu de programar-se de tal manera que ens pugui situar de forma “adequada” en l'ambient en el qual viurem per tal d'assegurar la nostra supervivència. Així, cal que existeixin mecanismes que permetin modificar la nostra expressió gènica i resposta metabòlica a partir de les condicions ambientals i alimentàries a les que ens predisposem a viuen, per assegurar així posteriorment una supervivència i reproducció de l'espècie. Per tant, en condicions ambientals escasses aquesta supervivència serà òptima quan la regulació del balanç energètic sigui programada per ser suficientment eficient a l'hora d'emprar els combustibles metabòlics; de tal manera que, en condicions d'escassa ingesta materna, l'eficiència del fill augmentaria notablement. La part negativa d'aquesta “estratègia” és manifestaria quan, posteriorment, la ingesta calòrica del fill fos contrària a la que ha “sofert” d'influència materna en el moment de la programació; en el cas que fos anteriorment pobre i posteriorment abundant, s'entén que en l'edat adulta s'afavoriria una acumulació de reserva energètica i que s'assoliria fàcilment un creixement ràpid i obesitat.

1. RESTRICCIÓ CALÒRICA

La restricció calòrica materna durant la gestació i la lactància és capaç d'influir en els mecanismes de programació del fetus que condicionaran el seu metabolisme en l'etapa adulta, predisposant al desenvolupament de l'obesitat i altres alteracions. Així doncs, en aquest primer apartat és presenten de forma general diferents exemples d'una restricció calòrica materna durant la gestació i la lactància i quin són els seus efectes i conseqüències posteriors que s'han observat en la salut metabòlica del fill i en la seva propensió a l'obesitat. Aquests canvis metabòlics induïts per fenòmens programadors durant la gestació i la lactància han estat recolzats tant per estudis epidemiològics humans com per models animals, encara que en el primer cas sempre de forma més indirecte.

1.1 GESTACIÓ

En quan a estudis epidemiològics cal anomenar l'exemple emblemàtic de Ravelli i col·laboradors del 1976: "La fam holandesa" [15]. Els autors van poder observar, a partir del reclutament militar, que un grup concret de joves de 19 anys tenia tendència a ser més obès que la resta dels seus companys. Aquests joves resultaven haver estat concebuts per dones que havien experimentat una alimentació pobre durant el primer i segon trimestre dels seus embarassos degut a l'efecte devastador que hi va haver a Holanda occidental durant els darrers mesos de la Segona Guerra Mundial (1944-1945). Les mares havien estat exposades durant un període aproximat de 6 mesos a racions diàries d'unes 550-1200 Kcal. Aquest estudi representa per excel·lència l'evidència més clara en humans sobre la relació entre la restricció calòrica materna durant la gestació i la posterior propensió a desenvolupar obesitat. No han estat possible o no han evidenciat uns resultats tan clars altres estudis epidemiològics en humans; cal tenir en compte que existeixen motius ètics clars a l'hora de realitzar estudis en humans, és per això que, generalment, els estudis es realitzen en models animals.

Així, Ravelli i col·laboradors poden aventurar-se més a partir d'experiments en rates i posen de manifest la diferent susceptibilitat a l'obesitat en funció del període gestacional en el que ha tingut lloc la restricció calòrica [15]. De manera que, les restriccions que tenen lloc durant la darrera part de l'embaràs no semblen resultar en una elevada obesitat posterior, mentre que les restriccions de la primera meitat de l'embaràs sí. Aquest fet precisament concorda amb l'estudi epidemiològic anterior en el qual les restriccions calòriques havien tingut lloc en el primer i segon trimestre de gestació. Jones i els seus col·laboradors també van realitzar diferents models de restricció calòrica en mares rosegadors durant diferents períodes de gestació [7, 8]. Els resultats van variar en funció de la quantitat, durada i període de la restricció. Per exemple, una restricció del 50% durant les dues primeres setmanes d'embaràs va mostrar que les cries mascle, però no les femella, desenvolupaven hiperfàgia i obesitat d'aparició tardana, tant quan eren mantingudes amb una dieta control com quan eren mantingudes amb una dieta rica en greixos [7, 8]. Altres experiments realitzats per Friedman i Jones en rates, amb una restricció calòrica d'un 50% durant les dues primeres setmanes de

gestació, va suposar, a les 5 setmanes de vida, un augment de la ingesta, la grassa i el pes de l'animal en comparació als seus controls [16]. Aquest mateix experiment però, no va mostrar diferències significatives en les cries femella. Hi ha experiments, com és el cas d' Anguita i col·laboradors, els quals manifesten que una restricció calòrica durant la gestació també afecta a la anormalitat en l'acumulació de greix de les filles femella, ara bé, les distribucions anormals de greix es donen en moments diferents en funció del sexe, de tal manera que es va veure que els mascles mostraven una deposició abundant de grassa entre els dies 1 i 53 de vida mentre que en les femelles aquesta acumulació no tenia lloc fins passats aquests primers 53 dies de vida [17].

Per tant, la susceptibilitat en l'acumulació de greix varia en funció de la quantitat, durada i període de gestació en què es dona la restricció calòrica. En aquest sentit, sembla que el període en que s'és més susceptible és durant la primera meitat de l'embaràs. A més, sembla que existeixen diferències entre ambdós sexes a l'hora d'acumular el greix; encara que molts resultats manifestin la major susceptibilitat dels mascles enfront les femelles, no podem descartar del tot que aquestes no se'n vegin afectades.

Per altra banda, pel que fa a la relació citada anteriorment entre el baix pes del naixement i la predisposició futura a desenvolupar obesitat, són molts els estudis en animals els que posen de manifest la restricció calòrica durant l'embaràs com a causa del creixement intrauterí retardat i per tant, del baix pes en néixer [18-20]. Una restricció calòrica materna del 30% durant l'embaràs de rates, va implicar que les cries naixessin amb baix pes i a més, que posteriorment assolissin un ràpid creixement amb tendència a l'obesitat per un increment en la sensibilitat d'una dieta rica en greixos [20]. Un altre estudi amb una restricció calòrica del 50% des del dia 10 de gestació, va implicar un creixement intrauterí retardat i va resultar amb la obesitat als 9 mesos de vida, tant de les cries mascle com de les femella [21].

1.2 LACTÀNCIA

Fins ara s'ha parlat de l'efecte de la restricció calòrica materna durant la gestació sobre la salut futura de la descendència, però cal tenir en compte que la lactància també és un període summament important pel desenvolupament del nounat; Així doncs, no només és important la nutrició materna abans del part, si no que la lactància encara també suposa un període obert pel que fa a la programació metabòlica del recent nat [2]. Per tant, aquest període també serà susceptible a variacions de la nutrició materna [2]. Existeixen igualment per aquest àmbit diversos estudis que ho evidencien: l'experiència nutricional alterada durant la lactància també pot tenir un impacte sobre la salut adulta i predisposar a desenvolupar obesitat [2]. Tant les dosis com la composició de la llet afectaran a la prevenció o a la predisposició d'alteracions metabòliques posteriors del nounat [2]. Ara bé, encara que els estudis en nadons humans són escassos per qüestions ètiques, sí que se n'han realitzat alguns els quals es basen en l'efecte sobre la quantitat de llet produïda per la mare [22, 23]. Així doncs, cal considerar que no es coneixen realment quins serien els efectes reals en els casos dels humans ni de la mateixa manera, els mecanismes claus a partir dels quals es desencadenarien aquests canvis.

A més, cal tenir en compte que l'extrapolació no pot ser directe ja que hi ha moltes diferències entre ambdues espècies pel que fa al desenvolupament del metabolisme, òrgans, temps de naixement, etc.

Restriccions en calories i proteïnes durant la lactància s'han associat a una millora de la sensibilitat a la insulina i a la leptina en etapes posteriors de la vida de les cries de rata [24, 25]. A més, Lovelady i els seus col·laboradors van realitzar un estudi en humans on una pèrdua de pes en les mares lactants amb sobrepès, d'aproximadament 0.5 kg/setmana, mitjançant certa restricció calòrica i exercici moderat, no suposava cap canvi en el guany de pes del nadó respecte als control [26]. Ara bé, en un altre estudi realitzat en rates, la restricció calòrica severa del 67% de la mare durant el període de lactància, va resultar en un menor pes de les cries en haver acabat aquest període [27]. Altres resultats mostren però, que encara que en finalitzar aquest període s'observi un menor pes com a conseqüència de la restricció, en la vida adulta les rates presentaven major pes que les que havien estat control [28]. Així doncs, és important tenir en compte que els resultats també varien en funció de la quantitat de restricció: a diferència dels possibles beneficis d'una restricció calòrica moderada durant el període de lactància, ens els estudis en els que portaven a terme una restricció calòrica de la mare severa, els resultats mostren un menor pes de les cries en finalitzar el període de lactància però un augment dels depòsits de greix en la vida adulta així com un canvi en el comportament alimentari afavorint la ingesta.

Fent referència doncs a una restricció calòrica moderada de la mare durant la lactància, Palou i els seus col·laboradors van sotmetre rates mares a un 30% de restricció durant el període de lactància [25]. Com a resultat final, tant en les cries mascle com en les femella, es va observar un menor contingut de greix així com una disminució del pes corporal sense que es modifiqués la longitud normal de l'animal. Aquest fet es feia particularment evident quan els animals eren sotmesos a una dieta rica en greixos en l'edat adulta. A més, es va observar que la ingesta d'aliments des de la interrupció de l'alletament fins a l'edat adulta no es veia augmentada, si no que fins i tot disminuïa respecte les rates control, especialment en el cas de les cries femella. Per tant, es pot concloure que la restricció moderada de la mare en rates durant la lactància podria ser beneficiós en el sentit que sembla que protegeix a les cries de desenvolupar obesitat per ingesta de dietes hiperlipídiques en etapes posteriors de la vida [29], és a dir, aquesta restricció moderada afectaria a la programació de la ingesta i les preferències alimentàries i a més, seria compatible amb assolir una longitud i pes corporal normal.

Així doncs, els estudis en rates on es porta a terme una restricció calòrica moderada durant la lactància, es modifica la programació del comportament alimentari i la propensió al guany de pes corporal. A diferència de la restricció severa, el cas de la restricció calòrica moderada podria suposar un efecte de protecció a desenvolupar obesitat.

Totes aquestes conclusions ens fan pensar en l'existència de mecanismes influenciables per l'entorn nutricional matern els quals tindran un paper clau en la programació metabòlica de la descendència. A continuació es farà referència a ells i en alguns casos s'aniran exemplificant amb la restricció calòrica materna durant la gestació i la lactància.

2. MECANISMES DE PROGRAMACIÓ

En aquest apartat es fa referència a aquells processos i factors que podrien actuar com a “mecanismes” en un període crític o sensible de la vida i que exerceixen un efecte a llarg termini a una estructura somàtica o a un sistema fisiològic [30]. Encara que els mecanismes en detall a través dels quals la nutrició materna pot arribar a afectar a la programació de la predisposició a l'obesitat no estan dels tot clars [1], sí que s'ha vist que tota una sèrie de factors són capaços de modificar-ne la susceptibilitat. En aquest sentit es parlarà de l'epigenètica, de la leptina i dels seus efectes en el desenvolupament, de com aquests factors poden, a la vegada, afectar al desenvolupament d'estructures clau implicades en el control del balanç energètic, al comportament alimentari, a la remodelació permanent d'alguns teixits [2], a la predisposició a l'acumulació de greix, etc.

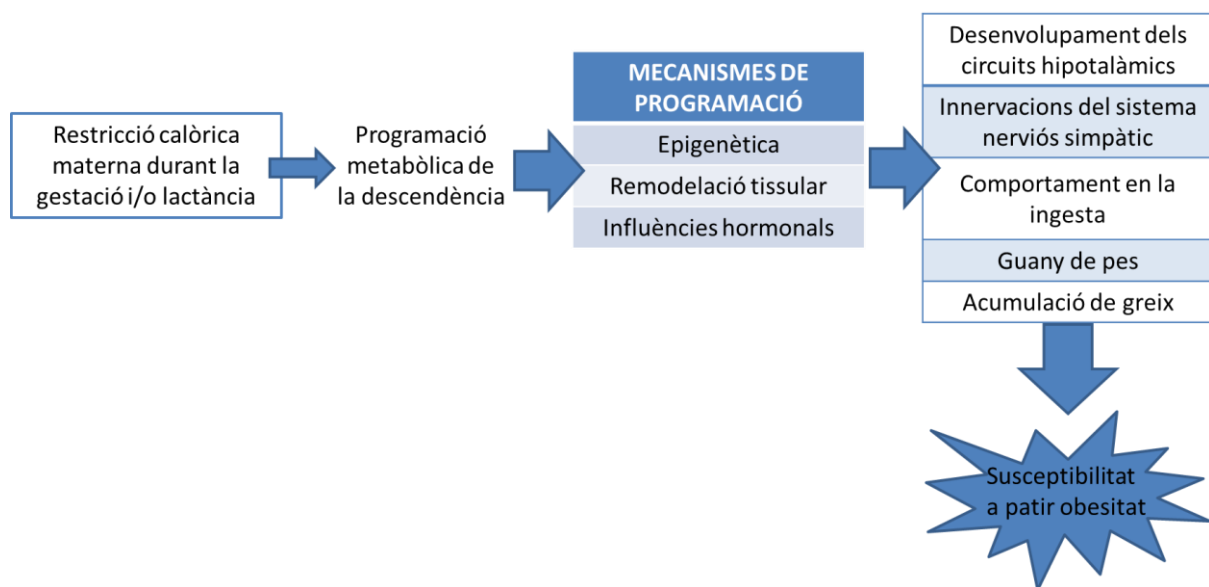


Figura 1. Esquema general entre la relació de la nutrició perinatal amb la predisposició del fill a patir obesitat en l'etapa adulta. Es veu com la nutrició perinatal afecta a la programació metabòlica de la descendència, implicant diferents mecanismes de programació i afectant la susceptibilitat a patir obesitat. L'esquema està elaborat en una estructura molt simple per poder entendre quina és l'estratègia que es segueix, però cal tenir en compte que el resultat de la susceptibilitat a patir obesitat i altres patologies associades és realment un conjunt d'interaccions entre els diferents factors, podent per exemple, la mateixa influència de l'hormona leptina incidir en les modificacions epigenètiques. Adaptat de [2].

A continuació es parlaran d'aquests mecanismes i s'aniran relacionant per donar conjunt a l'esquema anterior.

2.1 EPIGENÈTICA

L'epigenètica pot ser definida com l'estudi dels canvis heretables els quals afecten a l'expressió dels gens sense modificar la seqüència del DNA [31]. Són exemples de modificacions epigenètiques la metilació del DNA o la modificació covalent postraduccional de les histones, la qual afecta l'empaquetament del DNA mitjançant els nucleosomes i el

plegament de la cromatina a la matriu nuclear [5, 6]. D'aquesta manera, els diversos estats epigenètics donaran lloc a diferents graus d'expressió de gens que podrien estar relacionats, per exemple, amb el control metabòlic [6]

Els principals mecanismes epigenètics són la metilació del DNA i la modificació d'histones [4]. La metilació és una característica general del genoma [31]. S'obté mitjançant l'addició d'un grup metil (CH_3) a una citosina que habitualment es situa vora un nucleòtid de guanina (CpG) [4]. Aquest patró de metilació és típic en regions amb una presència elevada de nucleòtids CpG (*CpG islands*) [4]. Una metilació suposa, generalment, el silenciament del gen, de tal manera que en una regió promotora resultaria en la repressió de l'expressió del gen [31]. Aquest fet és aconseguit, probablement, mitjançant diferents mecanismes com ara implicant l'accés a factors de transcripció, a activadors o potenciadors, o bé contràriament, per reclutament de corepressors [4, 31]. A la Figura 2 es pot veure un exemple d'aquest mecanisme.

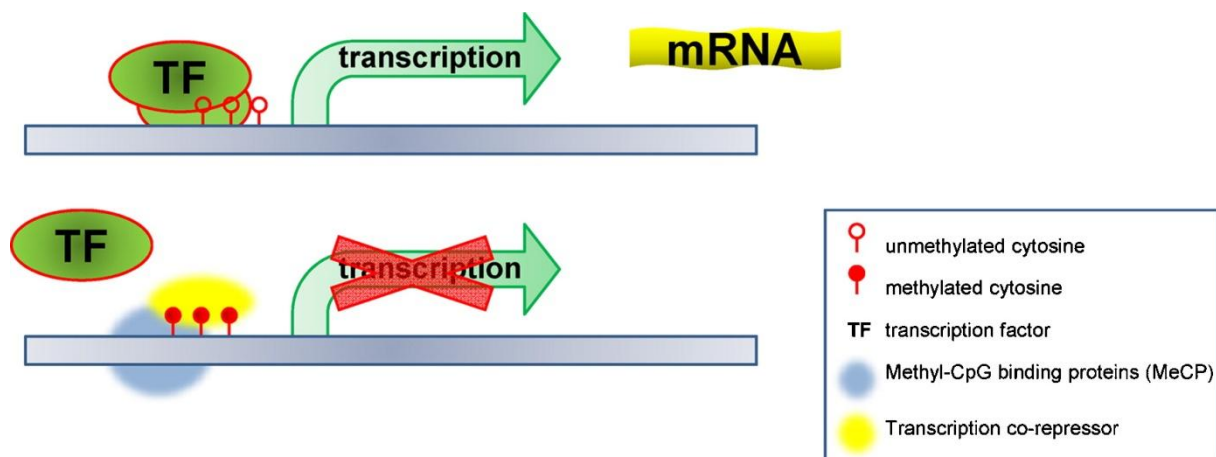


Figura 2. La metilació del DNA com a mecanisme regulador de l'expressió gènica. Com s'observa a la imatge, sense metilació es pot produir la unió de factors de transcripció i el reclutament de tota la maquinària necessària perquè es doni la transcripció. En canvi, la zona metilada recluta proteïnes com MeCP, amb la capacitat d'induir la modificació d'histones i reclutar altres corepressors implicant així que s'uneixin els factors de transcripció i enzims necessaris per dur a terme la transcripció [31].

Hi ha principalment tres enzims implicats en l'establiment i manteniment de la metilació del DNA [6]: les DNA metiltransferases (DNMT) 3A i 3B, implicades en l'establiment de la metilació *de novo*; i la DNMT1, encarregada de transmetre i mantenir el patró ja establert en la divisió cel·lular [6].

Per altra banda, les modificacions d'histones es relacionen amb el condicionament del plegament de la cromatina, fet crucial per a la pròpia identitat cel·lular [4]. A més, cal tenir en compte que la configuració i empaquetament de la cromatina és clau: no només permet l'emmagatzematge eficient, sinó que també és important per a la regulació de l'expressió gènica facilitant o implicant l'accés a la maquinària de transcripció [31].

Les histones són proteïnes que faciliten el plegament de forma ordenada a través dels nucleosomes amb la configuració coneguda com a “collar de perles” de tal manera que una longitud de 147 parells de bases de DNA s’empaqueten al voltant d’un octàmer d’histones: un nucli format per un tetràmer de H3 i H4 i un dímer de H2A-H2B i les histones H5 i H1 ocupen “l’entrada” i “la sortida” del nucleosoma [31]. Aquest grau de compactació que condicionarà l’accessibilitat al DNA està determinat per les modificacions que es donin a les cues de les histones [4]. Les modificacions de les histones inclouen acetilació, metilació, fosforilació, ubiquitinació, etc. i tenen lloc en diversos aminoàcids encara que en la lisina és on han estat més estudiades [4]. Per exemple, la metilació en la lisina 4 de la H3 està associada a una activació transcripcional, mentre que una metilació en la lisina 36 de la mateixa histona és un indicador de cromatina condensada i inactiva [6], i per tant, resultaria en una repressió de la transcripció. Un exemple similar a aquest darrer cas seria el que s’il·lustra a la Figura 3. Contràriament, l’acetilació s’associa amb una transcripció de gens activa. Aquesta és regulada per dos enzims oposats: la lisina histona acetiltransferasa (KAT), que afegeix residus acetil i la histona desacetilasa (HDAC), la qual elimina els grups acetil dels residus de lisina [4].

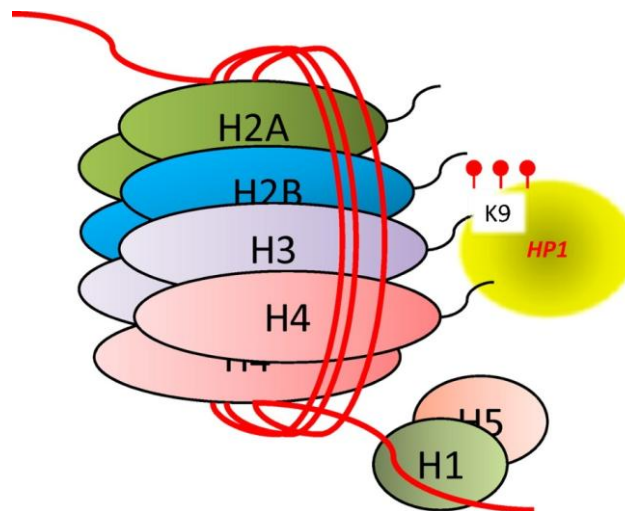


Figura 3. Exemple de modificació que es troba en les regions promotores de gens silencisats. A la imatge es veu l’octàmer d’histones formant el nucleosoma envoltat per DNA amb metilació a la lisina 9 de la histona H3 [31].

Una característica conjunta de la metilació del DNA i de la modificació d’histones, és que ambdós fenòmens són específics de teixit i susceptibles de variacions en funció dels factors ambientals, especialment durant l’etapa perinatal i el primer període postnatal [6, 31]. És a dir, els factors epigenètics seran específics dels teixits en moments determinats i per tant, a diferència de la fixació del genoma, són flexibles i reversibles, i responen o són sensibles a canvis de l’ambient i de l’estil de vida [4]. El desenvolupament fetal representa una etapa clau pel que fa als canvis epigenètics [6, 32], i aquests seran influenciats per diferents factors com l’estrès oxidatiu de la mare, el seu estatus endocrí, el balanç energètic i la nutrició perinatal

[5], de tal manera que s'establiran diferències individuals als nounats en la susceptibilitat de patir obesitat [1]. Són molts els estudis i les evidències que relacionen la nutrició perinatal amb modificacions epigenètiques, com ara canvis dinàmics en els patrons de metilació del DNA mitjançant la restricció de nutrients durant el període perinatal [6]. Un estudi afirma que una baixa nutrició durant la gestació en rates, comporta una reprogramació epigenètica que consisteix en un silenciament gènic el qual compromet la diferenciació i el creixement de les cèl·lules β -pancreàtiques, de tal manera que resulta en una major propensió a patir obesitat i diabetis *mellitus* tipus II [4]. Així mateix, s'ha vist que una restricció calòrica durant la segona meitat de l'embaràs involucra alteracions en la modificació d'histones que impliquen una repressió de la transcripció del transportador GLUT4 del múscul esquelètic en rates, i que per tant, es podria veure compromesa la sensibilitat a la insulina així com la utilització de glucosa en aquest teixit [33].

També hi ha estudis que, en general, estan centrats en la recerca de més promotors de gens susceptibles de regulació epigenètica involucrats en el desenvolupament d'obesitat, és a dir, gens que podrien ser controladors del pes corporal o de la regulació del metabolisme energètic, etc. Aquests gens s'anomenen en general epiobesigènics [6] i cal tenir en compte que podrien ser de gran interès, per exemple, a l'hora de notar la predisposició i prevenir l'obesitat. Un exemple d'aquests gens en humans és el PPARGC1A, el qual codifica pel PGC1 α (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-coactivator-1-alpha*), important en la secreció d'insulina dels illots pancreàtics [34].

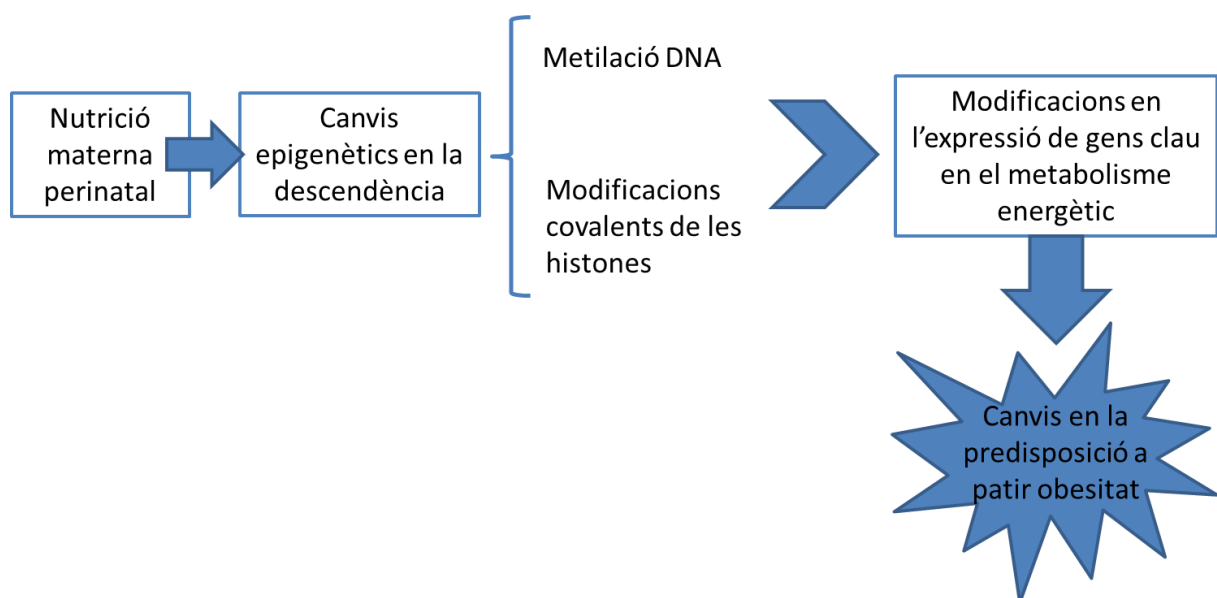


Figura 4. Esquema sobre la possible relació entre la nutrició materna i la influència epigenètica sobre la predisposició a patir obesitat. La nutrició materna és capaç d'induir canvis epigenètics en la descendència i d'aquesta manera modificar l'expressió de gens que poden ser claus en el metabolisme energètic i que per tant, poden implicar canvis en la predisposició a patir obesitat.

2.2 REMODELACIÓ TISSULAR

El creixement dels teixits i òrgans durant el desenvolupament implica proliferació, diferenciació i migració de les cèl·lules en estructures organitzades [3]. Als humans i en altres mamífers la major part d'aquest procés té lloc, principalment, durant la vida intrauterina [3], la qual cosa torna a posar de manifest la necessitat d'un ambient òptim a l'úter. Inqüestionablement, la nutrició és un dels pilars bàsics del creixement, desenvolupament i salut [3]. Així, les condicions que rebi el fetus durant el seu desenvolupament seran vitals per a la proliferació cel·lular i el desenvolupament dels diferents teixits, podent-se doncs, produir una remodelació d'aquests en casos d'alteració nutricional materna.

Diversos estudis han demostrat una important relació entre la remodelació tissular de certs teixits per influències perinatals i la possibilitat de desenvolupar obesitat en etapes posteriors de la vida.

El sistema nerviós del fill és susceptible de remodelació per restricció calòrica materna [2]. A més, cal tenir en compte que la innervació simpàtica és crucial per a la regulació de la grassa corporal, tant pel que fa a la seva mobilització com al seu el creixement [35]. Hi ha evidències de que les condicions perinatals afecten a les estructures nervioses perifèriques involucrades en el control del metabolisme energètic, concretament les relacionades amb el teixit adipós i la innervació dels budells [36]. De forma més específica, el desenvolupament de la innervació del SNS de la descendència es pot veure afectat per les alteracions nutricionals maternes i, a més, sembla que els efectes que es puguin donar són específics del sexe de l'animal [36]. En aquest sentit, en un experiment amb rates, es va veure que a causa d'una desnutrició perinatal, la innervació del depòsit adipós inguinal de les cries mascle es veia reduïda [36]. A més, observava també un increment en la proliferació cel·lular del teixit, la qual cosa es traduïa en un posterior augment del depòsit de greix en l'etapa adulta quan eren exposats a una dieta rica en greixos. En canvi, cap d'aquests efectes va ser observat en les cries femella.

Per tant, s'ha vist que la restricció calòrica durant la gestació sembla que condueix a una desinnervació parcial del teixit inguinal adipós dels animals mascles i que d'aquesta manera s'afavoreix la hiperplàsia en el depòsit adipós en l'edat adulta [36]. Pel que fa a les innervacions dels budells, també s'ha descrit la seva susceptibilitat davant la desnutrició materna; el 50% de restricció calòrica durant les dues darreres setmanes d'embaràs ha demostrat reduir les innervacions entèriques simpàtiques, afectant així a la motilitat dels budells [37].

Així mateix, cal destacar el paper de l'hipotàlem, el qual actua com a centre regulador de la ingesta funcionant com a nucli integrador de les senyals nervioses [38]. Són moltes les evidències de que aquest teixit es programa durant el desenvolupament fetal [39-41] i en aquest desenvolupament hi estan implicades tota una sèrie d'hormones claus, de tal manera que nivells alterats d'aquestes hormones per influències maternes podrien alterar el desenvolupament normal de l'hipotàlem del fill que, tenint en compte les seves implicacions

pel que fa a la ingesta, podria ser causa d'una major propensió futura a l'obesitat. Diversos són els estudis que relacionen l'obesitat com a conseqüència de nivells baixos de leptina, i moltes vegades també d'insulina durant el desenvolupament hipotalàmic [20, 42, 43].

Fent referència primer a l'estructura hipotalàmica, cal destacar el nucli *arcuato* (ARC), el qual conté tant neurones orexigèniques com anorexigèniques [2], és a dir, estimuladores o depressores de l'apetit, respectivament. Doncs bé, en aquestes neurones existeixen receptors per a hormones que funcionen com a senyals perifèriques com ara la insulina, la grelina i la leptina [2]. En aquest conjunt d'hormones però, cal destacar-ne la leptina²⁴, implicada en la formació dels circuits neuronals i de la qual se'n parlarà extensament al proper apartat. Per tant, aquestes hormones modularan la secreció de neuropèptids afectant així a la regulació de la ingesta. El que passa però, és que de la mateixa manera que es podria veure alterat el desenvolupament hipotalàmic, també es podrà veure afectada la resposta a aquestes hormones moduladores de forma més aguda en etapes posteriors de la vida i, per tant, la regulació de la ingesta. De fet, s'ha trobat relació amb la restricció de la mare durant la gestació i la baixa expressió de receptors a l'hipotàlem per a la leptina, i moltes vegades també per a la insulina [40, 44]. Aquest fet implica doncs, una senyalització alterada d'aquestes hormones i per tant i en general, una menor resposta a aquestes [45].

A més d'afectar a la funcionalitat del sistema controlador de la ingesta de l'hipotàlem, també s'han descrit tota una sèrie d'aspectes entre la restricció calòrica materna i el desenvolupament de la pròpia estructura hipotalàmica. D'aquesta manera, la funcionalitat es veurà doblement afectada. Així doncs, cal fer referència a alguns experiments concrets: un experiment que va consistir en una restricció calòrica moderada del 20% durant els primers 12 dies de gestació en rates, va provocar un menor nombre de neurones al nucli ARC del fill [40]. Per altra banda, una restricció més severa del 50% durant la gestació i la lactància va provocar un augment en la proliferació cel·lular a molts indrets de l'hipotàlem, entre els quals al nucli ARC [46]. A més, també es provocava una disminució de les projeccions de fibres neuronals de POMC [47], neuropèptid anorexigènic. De fet, en la majoria de les alteracions nutricionals maternes que suposaven una predisposició posterior del fill a patir obesitat, s'observaven nivells baixos de mRNA del pèptid anorexigènic POMC [47]. Ara bé, cal dir que hi ha certes contradiccions entre els resultats d'alguns estudis i encara no es poden treure conclusions clares; en alguns estudis es veien disminuïts els nivells dels neuropèptids orexigènics per restricció calòrica moderada, especialment en el cas de les cries femella [40]. Però quan les restriccions calòriques de la mare, durant la gestació i la lactància, eren més elevades, del 50%, no s'observaven canvis en els nivells del NPY, neuropèptid orexigènic [47]. A la Figura 5 es pot veure un esquema resum del que s'ha exposat anteriorment.9

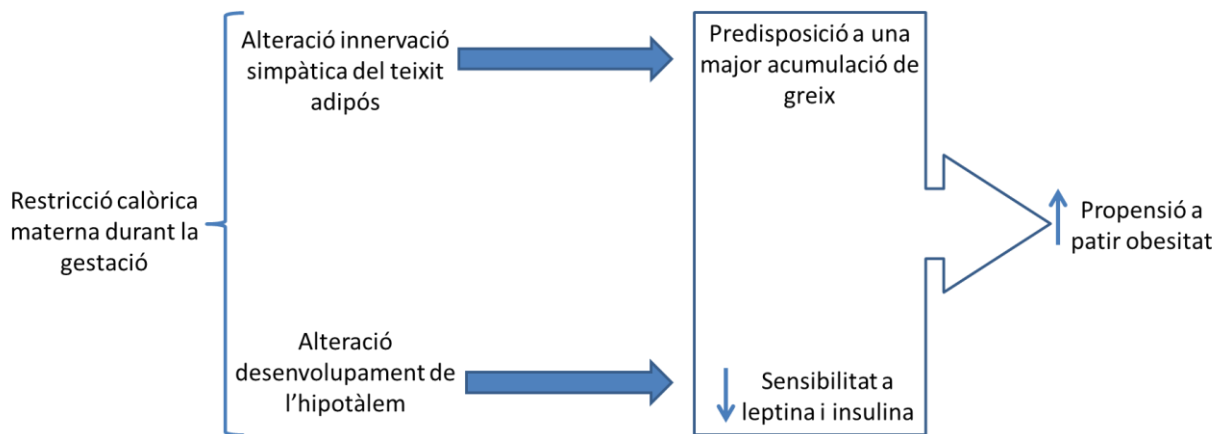


Figura 5. Esquema simple sobre la remodelació que sofreixen les innervacions inguinals del teixit adipós i el desenvolupament de l'hipotàlem en la restricció calòrica materna en rates, i com s'augmenta així la predisposició a l'obesitat. Una restricció calòrica de la mare suposa una certa desinnervació inguinal del teixit adipós, aquest fet a la vegada es traduirà amb una predisposició major a acumular greix. A més, la nutrició materna implica unes alteracions hormonals directes com ara els nivells de leptina, els quals poden afectar al desenvolupament de l'hipotàlem. De tal manera que es veurà compromesa la resposta a certes hormones reguladores del metabolisme energètic i per tant, serà major la possibilitat de desenvolupar obesitat.

Així doncs, en funció d'aquests resultats podem pensar que davant una restricció calòrica severa en aquests períodes claus, el control anorexigènic és més susceptible que l'orexigènic, de tal manera que enlloc d'augmentar els pèptids orexigènics, s'ha vist que generalment minven les senyalitzacions anorexigèniques. Per tant, aquestes cries afectades tindran menys capacitat inhibidora de l'apetit en etapes posteriors i per tant, major propensió a desenvolupar obesitat. En general, les cries femella sembla que no es veuen tan afectades per aquests canvis que impliquen una predisposició posterior a patir obesitat. S'ha vist que quan es comparaven els dos sexes de les cries hi havia diferències en els resultats: en el cas de les cries femella, la restricció calòrica durant la primera part de l'embaràs tenia un major efecte en la reducció cel·lular del nucli ARC en comparació amb els mascles, a més, també mostraven una menor expressió del NPY, la qual cosa no passava en el cas dels mascles [40]. Per tant, això ens porta a pensar que pel camí es reben tota una sèrie d'influències pròpies de cada sexe les quals marcaran els efectes de les restriccions. Aquestes influències doncs, podrien implicar les hormones sexuals. El pensament anterior ha estat present en molts investigadors i s'han realitzat diversos experiments. Per exemple, en el cas de Kemnitz i col·laboradors [48], van observar mitjançant una gonadectomia, que si hi havia aquesta absència de testicles en els mascles, les alteracions hipotalàmiques com a conseqüència de les alteracions nutricionals maternes, tenien major efecte pel que fa al posterior augment de pes a diferència dels mascles que sí tenien les gònades. Però que, en el cas de les femelles, aquest experiment no produïa pràcticament canvis. Per tant, com es pot observar, l'ambient hormonal sexual podria influir en els mecanismes controladors del balanç energètic [17].

Així mateix, també cal tenir en compte un aspecte important: el tipus d'alimentació que es porti a terme durant la vida adulta. Hi ha indicis de que una alteració nutricional materna pot ser afecti a la preferència alimentària de la descendència, la qual cosa pot ser important ja

que l'obesitat s'associa a una dieta hiperlipídica. Per tant, podríem pensar en l'existència d'una programació de preferència alimentària que podria ser doncs, un factor més per a incrementar la possibilitat de desenvolupar obesitat. Seria possible que aquesta programació tingués lloc durant el període perinatal i que fos susceptible a la nutrició materna? En un experiment realitzat per Palou i col·laboradors, on es du a terme una restricció calòrica del 20% en rates durant la primera meitat de la gestació, s'observa que la descendència d'aquestes mares té una major preferència per les dietes lipídiques a diferència de la descendència control [49]. Ara bé, aquesta diferent preferència només tenia lloc en les cries mascle, ja que en el cas de la descendència femenina, no es mostraven diferències en les preferències alimentàries i per tant, tampoc hi havia diferències significatives en els depòsits de greix [49]. Així doncs, aquesta preferència alimentària sí que podria ser programada durant el desenvolupament fetal i ser susceptible de la nutrició perinatal, així com també del sexe de la descendència.

2.3 INFLUÈNCIES HORMONALS: LA LEPTINA

Com hem pogut veure doncs, les hormones circulants seran un factor molt important pel que fa a l'ambient senyalitzador de l'estatus nutricional matern. Aquestes influeixen directament en el desenvolupament i la activitat del sistema nerviós i del centre hipotalàmic. Dins les influències hormonals que es reben pel que fa al desenvolupament de les estructures reguladores del balanç energètic i al paper senyalitzador i modulador de la ingesta, cal destacar la leptina. Aquesta hormona és produïda essencialment al teixit adipós [50], de manera que els seus nivells en plasma es relacionen amb la quantitat de reserva energètica. Així, viatja a través de la sang i informa a l'hipotàlem [50]. Per tant, en aquest sentit entenem que la leptina jugaria un paper clau en el control del balanç energètic [2]. Ara bé, cal tenir en compte que la leptina també se sintetitza en molts altres indrets: a la placenta humana, podent ser una font pel fetus [51]; a la glàndula mamària, especialment durant les primeres etapes de lactància, la qual suposaria per tant, una font pel recent nat, un nutrient essencial i un regulador clau pel desenvolupament fetal [52, 53]. I finalment, es sintetitza també a les cèl·lules peptídiques gàstriques amb acció protectora [54] i reguladora de la ingesta a curt termini [55].

Les funcions de la leptina poden ser moltes, i es correlacionen amb el gran nombre d'isoformes de receptors específics que existeixen a determinats òrgans [56]. Es destaquen dues funcions doncs, segons la llargària del receptor, de tal manera que isoformes de receptor llargues predominen en el teixit hipotalàmic i es relacionen amb un paper sobre el control de la ingesta [50], i, en canvi, als òrgans perifèrics hi predomina l'isoforma curta del receptor, el qual s'ha relacionat amb la modulació de la proliferació i diferenciació cel·lular en els diferents teixits [50]. Ara bé, s'ha vist que la leptina també és crucial en el propi desenvolupament de les estructures hipotalàmiques que formen els circuits controladors de la ingesta alimentària i també del pes corporal [20, 42]. Aquesta modulació es pot donar mitjançant un increment transitori de leptina durant els primers dies de vida, període crític en

el qual sembla que les estructures hipotalàmiques encara son immadures i susceptibles de sofrir canvis [57]. Per tant, l'acció de la leptina en etapes primerenques sobre el desenvolupament de l'hipotàlem serà crítica per a la seva funcionalitat en etapes posteriors com a modulador de la ingesta [20, 42, 43].

Per entendre bé quin és el paper de la leptina en relació al desenvolupament de l'obesitat cal entendre primer quin és el mecanisme bàsic de senyalització de la leptina a l'hora de regular el control de la ingesta. La leptina és capaç de travessar la barrera hematoencefàlica i interaccionar amb un complex neuronal integrant així nervis, senyals hormonals i nutricionals estimuladores que acabaran induint sacietat resultant finalment, en una disminució de la ingesta [50]. En una situació normal, la leptina augmenta els seus nivells després d'una ingesta calòrica, de tal manera que es produeix una sensació de sacietat i es deixa de menjar. El problema és que en el cas de l'obesitat, té lloc una resistència, una insensibilitat a aquesta leptina per part dels teixits deguda, precisament, a un increment progressiu en plasma dels propis nivells de leptina. S'han proposat dos possibles mecanismes per els quals es dona aquesta resistència: un possible mecanisme considera que és degut a la dificultat de la leptina per travessar la barrera hematoencefàlica i arribar a les cèl·lules diana del cervell o bé per un bloqueig en la via de traducció de la seva senyalització [58]. Una altra hipòtesi considera que aquesta resistència a la leptina té origen en la programació que té lloc al desenvolupament fetal i a la primera etapa postnatal, de tal manera que les connexions nervioses de l'hipotàlem que regulen la ingesta es veuen alterades [50]. S'ha demostrat a molts experiments que la leptina és requerida en general per a la correcta formació i maduració neuronal en rates [59-61]. Djiane i Attig també reafirmen aquest paper clau de la leptina en aquest moment determinat pel que fa a la formació de l'estructura neuronal hipotalàmica i que, a més, és crucial per a que no es manifesti una resistència posterior a la leptina. És a dir, necessària per a que l'organisme sigui capaç de respondre a la leptina en etapes posteriors i no es tingui major propensió a desenvolupar obesitat en cas d'ingerir una dieta rica en greixos [50]. Uns altres autors van demostrar, mitjançant models animals, que la leptina durant la vida a l'úter i l'inici postnatal està relacionada amb la densitat de fibres neuronals de l'estructura hipotalàmica, i que a més, el seu efecte només es vàlid durant aquest període perinatal clau [42]. Per tant, podríem dir que durant el desenvolupament fetal i els primers dies després del naixement, la leptina tindrà una influència decisiva sobre el desenvolupament de les estructures hipotalàmiques relacionades amb el control de la ingesta, i posteriorment serà quan actuarà, a aquest mateix indret augmentant la sacietat i inhibint la ingesta.

2.3.1 AUGMENT DE LEPTINA POSTNATAL

S'ha descrit que rosegadors presenten nivells baixos de leptina en néixer, però de forma postnatal, aproximadament entre els dies 10 i 14 de vida té lloc un augment transitori de la concentració en sang d'aquesta hormona [62-64], moment en el que els circuits hipotalàmics que impliquen la regulació de l'apetit en etapes de la vida posteriors encara són immadurs [57]. L'augment neonatal de la leptina s'ha relacionat amb la diferenciació i migració

neuronal, mentre que si aquest augment no té lloc i els nivells de leptina són baixos, es mantenen les cèl·lules progenitores neuronals [65]. Per tant doncs, alteracions en aquest augment de leptina postnatal podria posar en compromís la maduració dels circuits neuronals reguladors de l'apetit i augmentar la susceptibilitat a alimentar-se amb una dieta hipercalòrica en l'edat adulta [2]. En aquest sentit, en un estudi realitzat amb rates, observen que a les cries de mares que han patit restricció calòrica durant l'embaràs, l'augment característic de la leptina dels primers dies de vida és molt abans de l'esperat [20]. I precisament relacionen aquest augment prematur amb un augment posterior de la sensibilitat a una dieta rica en greixos, és a dir, a assolir un major augment de pes mitjançant la dieta, ja que quan aquest augment era induït artificialment de forma prematura a les cries control, també s'observava la major sensibilitat [20]. Per tant recapitulant, es coneix un augment postnatal dels nivells circulants de leptina que serà crucial en la maduració del desenvolupament dels circuits neuronals hipotalàmics de tal manera que si aquest augment es dona abans del període normal, fet que té lloc en cas de restricció materna durant la gestació, s'observa, durant l'etapa adulta, una major propensió a l'obesitat per increment en la sensibilitat a dietes lipídiques.

S'ha vist a més, que una restricció calòrica materna durant la gestació no només modifica el moment de l'onada de leptina postnatal característica, si no que també posa en compromís la magnitud d'aquest augment [5, 45]. Resulta doncs, que la desnutrició perinatal, especialment durant el desenvolupament fetal, pot alterar tant la magnitud d'augment de leptina postnatal, provocant una notable reducció o manca d'augment d'aquesta en el plasma de rates [45, 47], com el temps d'aparició d'aquest augment de leptina, i aquest fet és clau pel desenvolupament dels sistemes controladors del metabolisme [5]. En aquest sentit, un estudi ha relacionat la deficiència de leptina amb una reducció de la densitat de les fibres neuronals del nucli ARC de l'hipotàlem, tant orexigèniques com anorexigèniques [42]. A més, el que pot ser interessant és que aquesta reduïda densitat va poder ser revertida mitjançant la injecció de leptina crònica durant la primera setmana de vida [42].

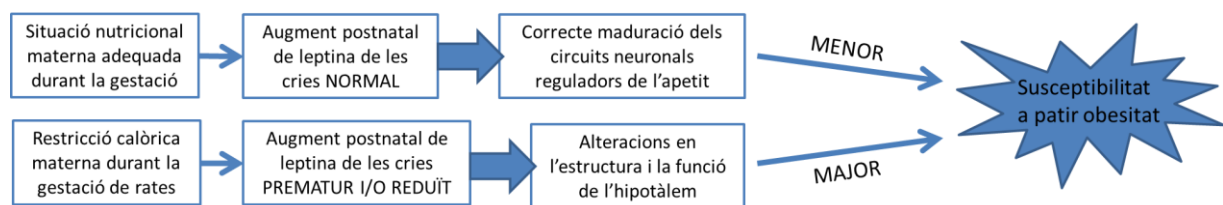


Figura 6. Esquema representatiu de la importància de l'augment de leptina postnatal en la susceptibilitat a patir obesitat en rates. Com es pot veure, en una situació adequada de nutrició de la mare, té lloc l'augment normal de leptina després del naixement de les cries. Així, es dona una correcta maduració dels circuits neuronals hipotalàmics relacionats amb el control de l'apetit, resultant en un major control del balanç energètic en etapes posteriors. En canvi, en el cas d'una exposició a una restricció calòrica de la mare durant la gestació, les cries nascudes presentaran un augment de leptina alterat en temps d'aparició i/o magnitud, de tal manera que l'aparició prematura i/o reduïda suposarà una possible reducció en la densitat de les fibres neuronals del nucli ARC de l'hipotàlem, i per tant, una major susceptibilitat futura a patir obesitat. Adaptat de [50].

Així doncs, significa això que existeix realment una possible reversió durant els primers dies de vida administrant leptina artificialment?. Si aquest fos el cas parlariem de que les administracions exògenes de leptina al recent nat, fill d'una mare desnodrida durant l'embaràs, podrien revertir possibles seqüeles negatives programades en el desenvolupament. Els estudis en animals recolzen aquesta idea, però són necessaris més estudis per poder pensar en la seva aplicació en humans.

A més, ja que nombrosos estudis, tant en humans com en animals, han demostrat la relació del baix pes al néixer amb la propensió posterior a desenvolupar obesitat, també s'ha volgut veure quins són els nivells que segueix la leptina en aquests casos degut precisament a l'evidència clau del seu paper. Així, es va veure que la corba d'augment típica de la leptina postnatal és menor en rates recent nades de baix pes que en rates de pes normal al néixer [50], la qual cosa concorda perfectament amb consideracions i conclusions anteriors. Per tant, si ho combinem amb la hipòtesi anterior recolzada per diversos estudis científics [42, 66], es podria pensar que si en rates de baix pes al néixer se'ls hi administra un tractament de leptina, es podria restablir la densitat neuronal deficitària de l'estructura hipotalàmica i així revertir el programa induït per la restricció calòrica de la mare durant la gestació i evitar la propensió a l'obesitat.

Djiane i Attig van observar que l'administració de leptina a porcells recent nats amb baix pes, implicava, al cap de pocs dies, un increment del pes i de la talla dels animals [50]. Concretament, es va veure un augment en el creixement d'aquells òrgans implicats en la regulació del metabolisme, com ara del pàncrees, del fetge, i en menor part, dels ronyons. Per altra banda, a les dues setmanes del naixement, aquells porcells nascuts amb baix pes als quals no se'ls va administrar leptina, presentaven una alteració al seu teixit adipós: una major densitat de petits adipòcits blancs. En canvi, els porcells control nascuts amb un pes normal, presentaven un menor nombre d'adipòcits blancs, i a més, de morfologia diferent. Pot ser aquesta proliferació excessiva d'adipòcits en el cas dels nascuts amb baix pes, es deu a que després del naixement continua l'activació de la proliferació cel·lular, segurament com a estratègia compensatòria per ser més eficient a l'hora d'emmagatzemar reserves lipídiques en etapes posteriors [50]. Els autors afirmen que el tractament posterior amb leptina pot normalitzar l'organització estructural del teixit adipós dirigint-lo cap a un estat de major diferenciació de manera que sembla que el nombre d'adipòcits entre els nascuts amb baix pes i els nascuts amb pes normal s'igualen i per tant, es disminueix el risc a patir obesitat relacionat amb un excés d'adipòcits primaris [50].

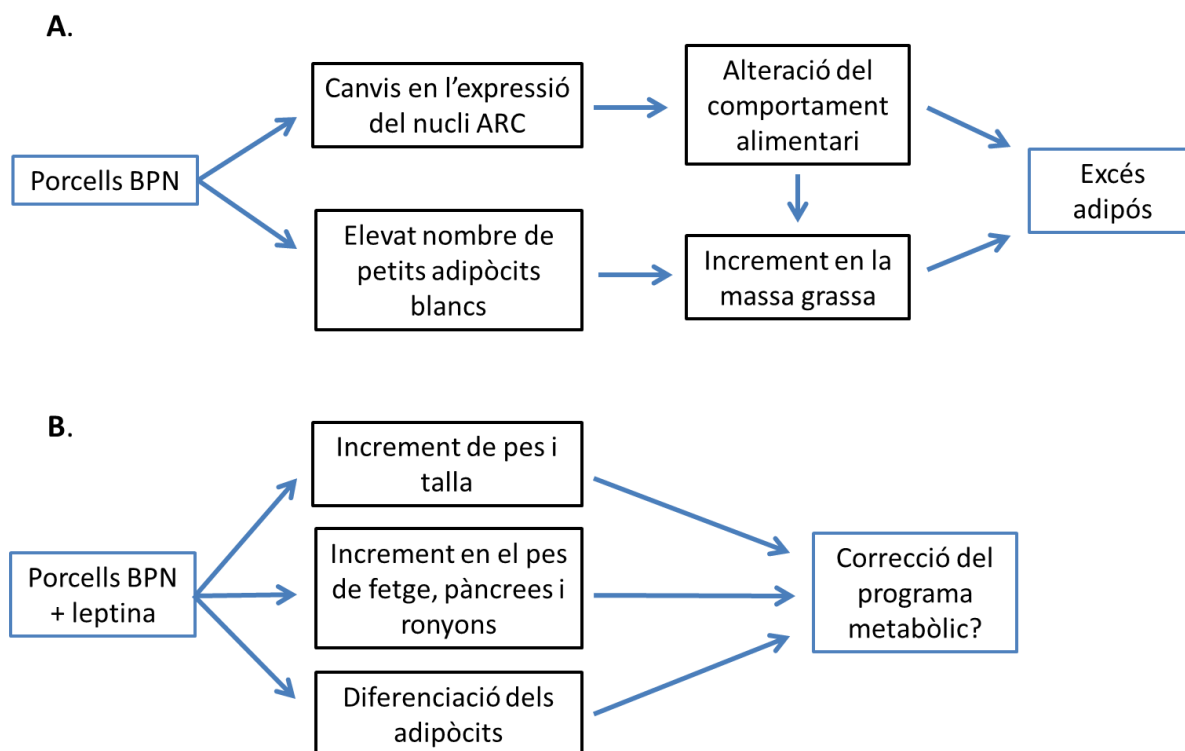


Figura 7. Esquema de l'experiment realitzat per Djiane i Atting en porcells de baix pes en néixer (BPN). Com es pot veure en el cas A, els autors van observar que els porcells BPN presentaven canvis en l'expressió del nucli ARC provocant, probablement, alteracions en el comportament alimentari. A més, en porcells BPN també s'observava un elevat nombre de petits adipòcits blancs, segurament permetent al futur un major increment en la massa grassa. En canvi, en el cas B, el qual representa els porcells BPN tractats amb leptina, s'observava un increment en el creixement ponderal i lineal així com un increment de pes en determinats òrgans claus. A més, també es va poder estimular la diferenciació dels adipòcits resultant un menor nombre i una mida major. En conjunt, aquests canvis podrien resultar la correcció del programa metabòlic. Adaptat de [50].

2.3.2 LLET MATERNA I LEPTINA

Com s'ha dit anteriorment, la leptina també és present de forma natural a la llet materna [67], prové tant del torrent sanguini de la mare [67] com de la glàndula mamària [51], de tal manera que contribuirà en la suplementació per al nouvingut en la lactància [68]. Ara bé, en contraposició cal tenir en compte que aquesta hormona clau no es troba present en les fórmules artificials per nadons. En un estudi en rates es va veure que aquesta pot ser absorbida per l'estómac immadur de rates recent nades [67] i transferida al torrent sanguini [67, 69]. De fet, s'ha vist que si les cries són separades de la mare, les seves concentracions de leptina decreixen ràpidament [70]. Per tant, la leptina de la llet materna podria tenir efectes moduladors al propi nounat, el qual no pot, encara, sintetitzar leptina endògena [68].

Estudis en rates mostren que la suplementació amb dosis fisiològiques de leptina durant el període de succió prevenen el sobrepès i l'obesitat, així com altres alteracions metabòliques associades a una alimentació elevada en greix [53, 71, 72]. Així mateix, un tractament de leptina durant la lactància ha demostrat tenir efectes perdurables en l'expressió de factors hipotalàmics involucrats en el control de la ingesta, com el pèptid anorexigènic POMC i el

receptor de leptina [53]. Per tant, aquest fet posa de manifest que la leptina també serà important en el període de lactància, tant en la regulació de la ingesta de propi recent nat com també afectant al desenvolupament de les estructures implicades en el control del balanç energètic adult [68].

Així mateix, en un altre estudi s'ha vist que la leptina durant el període de succió programa una millor resposta del teixit adipós davant una dieta greixosa, ja que prevé la disminució de receptors de leptina en els depòsits interns per impedir la seva resistència i a més, incrementa la capacitat oxidativa del teixit [72]. Així mateix, hi ha nombrosos estudis que determinen que la leptina no només té uns efectes reguladors a nivell central, si no també a nivell perifèric, com ara millorant el repartiment de l'excés de combustible per incrementar la sensibilitat a la insulina [71]. A més, prevé d'altres alteracions metabòliques relacionades amb la ingesta d'una dieta greixosa, com ara l'acumulació lipídica al fetge [72].

També s'han donat algunes evidències indirectes del funcionament de la leptina de la llet materna en humans, per una banda, es va observar una correlació negativa entre els nivells de leptina en la llet i l'augment de pes corporal del nadó de més de 6 mesos de lactància [73] així com del pes corporal dels infants de fins a dos anys d'edat [74], és a dir, com menys leptina hi havia en la llet materna, major era el pes corporal dels infants. Per altra banda, altres investigadors també van trobar una relació negativa entre la concentració de leptina en la llet i l'increment de l'IMC en infants de fins a un mes de vida [75], és a dir, a menor concentració de leptina, major IMC dels infants.

Per tant, la leptina durant el període de lactància també és clau i és capaç de protegir a l'infant d'una predisposició a augmentar de pes, patir obesitat i evitar el desenvolupament d'alteracions metabòliques associades.

CONCLUSIÓ

És evident que l'ambient en el qual es desenvolupa el fetus i el primer període postnatal és clau per a la programació metabòlica del fill, la qual determinarà, en el futur, la seva susceptibilitat a patir malalties com l'obesitat sense tenir en compte la genètica de l'individu, els factors ambientals i els hàbits posteriors de l'individu. Actualment, l'obesitat suposa una epidèmia que ocasiona greus problemes de salut i morbiditat. A més, no podem descuidar totes les seves patologies derivades, com ara malalties cardiovasculars, hipertensió arterial, diabetis tipus II, etc. Així doncs, caldria aprofundir en el tema mitjançant més investigacions, de tal manera que poguéssim arribar a conèixer més profundament quin són els mecanismes programadors (epigenètica, remodelació de teixits, influència hormonal, etc.) i com actuen. Són molts els estudis, tant epidemiològics com en models animals, els que demostren que la nutrició perinatal és clau en aquesta empremta metabòlica de l'obesitat. Aquesta varia en

funció del tipus d'alteració nutricional i del moment en el que es dona. Per tant, seria convenient entendre bé quines són les conseqüències nutricionals maternes en aquest programa, com influeix una restricció calòrica en els mecanismes programadors del metabolisme a cada un dels períodes susceptibles. L'atenció prenatal ha fet grans avanços i té l'oportunitat d'intervenir per impedir o reduir una possible obesitat adulta. En aquest sentit, es podria parlar d'una estratègia preventiva i no curativa, assegurant que la programació metabòlica del fill que ha de venir al món no es tradueixi en una propensió posterior al desenvolupament de la malaltia. És a dir, assegurant tota una sèrie de comportaments nutricionals maternes durant la gestació i la lactància es podria eliminar aquesta "predisposició programada" a l'obesitat. També es tractaria de considerar, pot ser, l'estudi de determinats indicis de predisposició com ara per exemple determinades marques epigenètiques, els quals permetin una prevenció o un seguiment evolutiu, és a dir, que és conegui la pròpia susceptibilitat a patir obesitat i que aquesta es pugui modular o controlar mitjançant la dieta, estil de vida, etc.

RECOMANACIÓ

Com s'ha pogut veure, la programació metabòlica del fetus, que pot implicar una major susceptibilitat a patir obesitat, és condicionada per la nutrició materna en els períodes de gestació i lactància. És a dir, sembla que els mecanismes de programació responen a una experiència nutricional alterada durant el període perinatal, i aquestes respostes constitueixen el fonament per la propensió al desenvolupament d'alteracions metabòliques com l'obesitat i altres patologies associades. Així doncs, és important que es presti atenció en aquest sentit i s'intentin seguir unes pautes de comportament durant aquest període crític que afavoreixin el desenvolupament òptim del nounat. Aquest fet també hauria de ser valorat pels professionals de la salut per implementar-lo en les actituds o pràctiques nutricionals adequades de les mares durant l'embaràs i la lactància.

Així doncs, a partir de les evidències que s'exposen al treball, cal considerar primer el comportament nutricional matern durant la gestació. És recomanable dur a terme una dieta completa i equilibrada, no menjar de més però tampoc de menys, ni fer dietes per intentar evitar l'augment de pes normal que està associat a l'embaràs, o bé de la mateixa manera, en el cas de mares amb sobrepès, no intentar aprimar-se en aquest període. La programació metabòlica del nin es realitzarà de manera concordant amb les condicions alimentàries que suposadament ha de viure per tal de que li permetin la supervivència. Així, no interessa que el metabolisme del fill es programi de forma molt eficient si durant les etapes posteriors no tindrà falta de recursos ni problemes per alimentar-se, ja que en aquest cas, fins i tot li podria suposar un inconvenient augmentant la propensió a patir obesitat.

Així mateix, és recomanable la lactància materna enfront a l'artificial sempre que sigui possible. La primera etapa postnatal és clau en la maduració dels teixits, fins hi tot pot arribar a ser encara un període susceptible de programació o reversió d'aquesta. Com s'ha mencionat prèviament, d'entre els factors i hormones destacats presents en la llet materna, la leptina juga un paper rellevant. Fins i tot s'ha postulat que aquesta hormona podria tenir la capacitat de reversió de possibles seqüeles negatives en la programació metabòlica, és a dir, "re-programar" els factors fetals que suposarien un risc a desenvolupar obesitat. Amb tot, cal tenir en compte que la llet materna és l'únic aliment que li aportarà al recent nat tot el que necessita fins almenys els 6 primers mesos de vida. Per tant, és important considerar totes les propietats òptimes que la llet materna aporta al nin a diferència de les llets artificials en fórmula, no només des del punt de vista que s'ha tractat al treball, si no també en molts altres sentits (immunitat, alimentació, beneficis a la pròpia mare, etc.).

Per altra banda considerar la restricció calòrica materna moderada durant la lactància. Evidentment la nutrició materna en aquest període també serà influent per al fill en la predisposició futura a patir obesitat. Estudis en models animals han mostrat que, una restricció calòrica moderada de la mare durant la lactància té certs beneficis per les cries, ja que aquestes estan més protegides enfront el desenvolupament d'obesitat i altres malalties

associades en edat adulta. Ara bé, cal tenir en compte que aquestes evidències s'han obtingut només en models experimentals i no en humans, per tant, aquests arguments no són directament extrapolables als humans, encara que representen possibles estratègies d'interès per ser considerades.

Així mateix, finalment també cal tenir present que el desenvolupament de l'obesitat està subjecte a l'estil de vida i als hàbits de l'individu. Alguns estudis parlen d'una possible reversió de determinats patrons en la programació metabòlica [4]. És a dir, contempen la possibilitat de que hi pot haver una reversió condicionada per l'estil de vida que es dugui a terme: la nutrició i l'exercici podrien modificar el programa epigenètic que determina aquesta predisposició a patir obesitat i altres alteracions metabòliques com la diabetis de tipus II.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the Regulation of Energy Balance. 2001.
- [2] Pico C, Palou M, Priego T, Sanchez 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. *Frontiers in physiology*. 2012;3:436.
- [3] Cignarelli A, Perrini S, Ficarella R, Peschechera A, Nigro P, Giorgino F. Human adipose tissue stem cells: relevance in the pathophysiology of obesity and metabolic diseases and therapeutic applications. *Expert reviews in molecular medicine*. 2012;14:e19.
- [4] Kirchner H, Osler ME, Krook A, Zierath JR. Epigenetic flexibility in metabolic regulation: disease cause and prevention? *Trends in cell biology*. 2013;23:203-9.
- [5] Sullivan EL, Grove KL. Metabolic imprinting in obesity. *Forum of nutrition*. 2010;63:186-94.
- [6] Sookoian S, Gianotti TF, Burgueno AL, Pirola CJ. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. *Pediatric research*. 2013;73:531-42.
- [7] Jones AP, Pothos EN, Rada P, Olster DH, Hoebel BG. Maternal hormonal manipulations in rats cause obesity and increase medial hypothalamic norepinephrine release in male offspring. *Brain research Developmental brain research*. 1995;88:127-31.
- [8] Jones AP, Friedman MI. Obesity and adipocyte abnormalities in offspring of rats undernourished during pregnancy. *Science*. 1982;215:1518-9.
- [9] Galjaard S, Devlieger R, Van Assche FA. Fetal growth and developmental programming. *Journal of perinatal medicine*. 2013;41:101-5.
- [10] Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36:62-7.
- [11] Martyn CN, Barker DJ. Reduced fetal growth increases risk of cardiovascular disease. *Health reports / Statistics Canada, Canadian Centre for Health Information = Rapports sur la sante / Statistique Canada, Centre canadien d'information sur la sante*. 1994;6:45-53.
- [12] Achard V, Boullu-Ciocca S, Desbriere R, Grino M. Perinatal programming of central obesity and the metabolic syndrome: role of glucocorticoids. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2006;4:129-37.
- [13] Harding JE, Jaquiere AL, Hernandez CE, Oliver MH, Derraik JG, Bloomfield FH. Animal studies of the effects of early nutrition on long-term health. *Nestle Nutrition workshop series Paediatric programme*. 2011;68:1-11; discussion -6.
- [14] Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International journal of epidemiology*. 2002;31:1235-9.
- [15] Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *The New England journal of medicine*. 1976;295:349-53.
- [16] Jones AP, Simson EL, Friedman MI. Gestational undernutrition and the development of obesity in rats. *The Journal of nutrition*. 1984;114:1484-92.

- [17] Anguita RM, Sigulem DM, Sawaya AL. Intrauterine food restriction is associated with obesity in young rats. *The Journal of nutrition*. 1993;123:1421-8.
- [18] Carone BR, Fauquier L, Habib N, Shea JM, Hart CE, Li R, et al. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell*. 2010;143:1084-96.
- [19] Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, Barres R, Owens JA, Morris MJ. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature*. 2010;467:963-6.
- [20] Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell metabolism*. 2005;1:371-8.
- [21] Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2005;288:R91-6.
- [22] Coward WA, Paul AA, Prentice AM. The impact of malnutrition on human lactation: observations from community studies. *Federation proceedings*. 1984;43:2432-7.
- [23] Prentice AM, Lamb WH, Prentice A, Coward WA. The effect of water abstinence on milk synthesis in lactating women. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1984;66:291-8.
- [24] Zambrano E, Bautista CJ, Deas M, Martinez-Samayoa PM, Gonzalez-Zamorano M, Ledesma H, et al. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *The Journal of physiology*. 2006;571:221-30.
- [25] Palou M, Priego T, Sanchez J, Torrens JM, Palou A, Pico C. Moderate caloric restriction in lactating rats protects offspring against obesity and insulin resistance in later life. *Endocrinology*. 2010;151:1030-41.
- [26] Lovelady CA, Garner KE, Moreno KL, Williams JP. The effect of weight loss in overweight, lactating women on the growth of their infants. *The New England journal of medicine*. 2000;342:449-53.
- [27] Boxwell J, Ayson P, Ramenofsky M. Growth and metabolic parameters in pups of undernourished lactating rats. *Physiology & behavior*. 1995;57:469-75.
- [28] Vicente LL, de Moura EG, Lisboa PC, Monte Alto Costa A, Amadeu T, Mandarim-de-Lacerda CA, et al. Malnutrition during lactation in rats is associated with higher expression of leptin receptor in the pituitary of adult offspring. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2004;20:924-8.
- [29] Palou M, Torrens JM, Priego T, Sanchez J, Palou A, Pico C. Moderate caloric restriction in lactating rats programs their offspring for a better response to HF diet feeding in a sex-dependent manner. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2011;22:574-84.
- [30] Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *International journal of epidemiology*. 2001;30:15-23.
- [31] Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011;69:41-9.
- [32] Heijmans BT, Tobi EW, Lumey LH, Slagboom PE. The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics : official journal of the DNA Methylation Society*. 2009;4:526-31.

- [33] Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamotharan M, Devaskar SU. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283:13611-26.
- [34] Ling C, Del Guerra S, Lupi R, Ronn T, Granhall C, Luthman H, et al. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia*. 2008;51:615-22.
- [35] Bartness TJ, Bamshad M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *The American journal of physiology*. 1998;275:R1399-411.
- [36] Garcia AP, Palou M, Sanchez J, Priego T, Palou A, Pico C. Moderate caloric restriction during gestation in rats alters adipose tissue sympathetic innervation and later adiposity in offspring. *PloS one*. 2011;6:e17313.
- [37] Santer RM, Conboy VB. Prenatal undernutrition permanently decreases enteric neuron number and sympathetic innervation of Auerbach's plexus in the rat. *Journal of anatomy*. 1990;168:57-62.
- [38] Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404:661-71.
- [39] Morgan BL, Naismith DJ. The effect of early postnatal undernutrition on the growth and development of the rat brain. *The British journal of nutrition*. 1982;48:15-23.
- [40] Garcia AP, Palou M, Priego T, Sanchez J, Palou A, Pico C. Moderate caloric restriction during gestation results in lower arcuate nucleus NPY- and alphaMSH-neurons and impairs hypothalamic response to fed/fasting conditions in weaned rats. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010;12:403-13.
- [41] Plagemann A, Harder T, Rake A, Melchior K, Rohde W, Dorner G. Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *The Journal of nutrition*. 2000;130:2582-9.
- [42] Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science*. 2004;304:108-10.
- [43] Bouret SG. Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;48 Suppl 1:S31-8.
- [44] Breton C, Lukaszewski MA, Risold PY, Enache M, Guillemot J, Riviere G, et al. Maternal prenatal undernutrition alters the response of POMC neurons to energy status variation in adult male rat offspring. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2009;296:E462-72.
- [45] Palou M, Konieczna J, Torrens JM, Sanchez J, Priego T, Fernandes ML, et al. Impaired insulin and leptin sensitivity in the offspring of moderate caloric-restricted dams during gestation is early programmed. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2012;23:1627-39.
- [46] Coupe B, Dutriez-Casteloot I, Breton C, Lefevre F, Mairesse J, Dickes-Coopman A, et al. Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat. *Journal of neuroendocrinology*. 2009;21:40-8.
- [47] Delahaye F, Breton C, Risold PY, Enache M, Dutriez-Casteloot I, Laborie C, et al. Maternal perinatal undernutrition drastically reduces postnatal leptin surge and affects the

development of arcuate nucleus proopiomelanocortin neurons in neonatal male rat pups. *Endocrinology*. 2008;149:470-5.

[48] Kemnitz JW, Goy RW, Keesey RE. Effects of gonadectomy on hypothalamic obesity in male and female rats. *International journal of obesity*. 1977;1:259-70.

[49] Palou M, Priego T, Sanchez J, Palou A, Pico 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. *Nutrition & metabolism*. 2010;7:69.

[50] Djiane J, Attig L. Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 1:55-63.

[51] Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, De Johnston J, Lancey ED, Hassink SG, Funanage VL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1810-3.

[52] Uysal FK, Onal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmen U, Ardicolu Y. Breast milk leptin: its relationship to maternal and infant adiposity. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2002;21:157-60.

[53] Pico C, Oliver P, Sanchez J, Miralles O, Caimari A, Priego T, et al. The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life. *International journal of obesity (2005)*. 2007;31:1199-209.

[54] Brzozowski T, Konturek PC, Pajdo R, Kwiecien S, Ptak A, Sliwowski Z, et al. Brain-gut axis in gastroprotection by leptin and cholecystokinin against ischemia-reperfusion induced gastric lesions. *J Physiol Pharmacol*. 2001;52:583-602.

[55] Cinti S, Matteis RD, Picó C, Ceresi E, Obrador A, Maffei C, et al. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:789-93.

[56] Myers MG, Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent progress in hormone research*. 2004;59:287-304.

[57] Bouret SG, Simerly RB. Development of leptin-sensitive circuits. *Journal of neuroendocrinology*. 2007;19:575-82.

[58] Peelman F, Waelput W, Iserentant H, Lavens D, Eyckerman S, Zabeau L, et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Progress in lipid research*. 2004;43:283-301.

[59] Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology*. 1999;140:2755-62.

[60] Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin increases adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283:18238-47.

[61] O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ, Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Molecular and cellular neurosciences*. 2007;35:559-72.

[62] Rayner DV, Dalgliesh GD, Duncan JS, Hardie LJ, Hoggard N, Trayhurn P. Postnatal development of the ob gene system: elevated leptin levels in suckling fa/fa rats. *The American journal of physiology*. 1997;273:R446-50.

- [63] Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101:1020-7.
- [64] Bautista CJ, Boeck L, Larrea F, Nathanielsz PW, Zambrano E. Effects of a maternal low protein isocaloric diet on milk leptin and progeny serum leptin concentration and appetitive behavior in the first 21 days of neonatal life in the rat. *Pediatric research*. 2008;63:358-63.
- [65] Udagawa J, Hatta T, Hashimoto R, Otani H. Roles of leptin in prenatal and perinatal brain development. *Congenital anomalies*. 2007;47:77-83.
- [66] Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology*. 2005;146:4211-6.
- [67] Casabiell X, Piñeiro V, Tomé MA, Peinó R, Diéguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4270-3.
- [68] Palou A, Pico C. Leptin intake during lactation prevents obesity and affects food intake and food preferences in later life. *Appetite*. 2009;52:249-52.
- [69] 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*. 2005;146:2575-82.
- [70] Oliver P, Pico C, De Matteis R, Cinti S, Palou A. Perinatal expression of leptin in rat stomach. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*. 2002;223:148-54.
- [71] Sanchez J, Priego T, Palou M, Tobaruela A, Palou A, Pico C. Oral supplementation with physiological doses of leptin during lactation in rats improves insulin sensitivity and affects food preferences later in life. *Endocrinology*. 2008;149:733-40.
- [72] Priego T, Sanchez J, Palou A, Pico C. Leptin intake during the suckling period improves the metabolic response of adipose tissue to a high-fat diet. *International journal of obesity (2005)*. 2010;34:809-19.
- [73] 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. *Pediatric research*. 2011;70:633-7.
- [74] Miralles O, Sanchez J, Palou A, Pico C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14:1371-7.
- [75] Doneray H, Orbak Z, Yildiz L. The relationship between breast milk leptin and neonatal weight gain. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2009;98:643-7.