

definitiva este estudio nos permitió comprobar que, si bien el resveratrol es útil para reducir la acumulación de grasa corporal, no parece serlo para incrementar la pérdida de grasa asociada al tratamiento clásico de dieta hipocalórica.

Los estudios realizados hasta la fecha con cultivos celulares y con modelos animales plantean buenas perspectivas, pero es necesario comprobar si estos efectos se producen también en humanos. Hasta el momento (momento de la preparación de esta presentación) no se ha publicado ningún estudio realizado en humanos. No obstante, existen numerosos estudios en curso de realización (<http://clinicaltrials.gov>).

Es importante señalar que cuando se trabaja con resveratrol una limitación importante es el intenso metabolismo que sufre este polifenol, tanto en el intestino como en el hígado. Esto hace que se originen diversos metabolitos, fundamentalmente glucuronados y sulfatados, cuyas proporciones dependen en gran medida de la especie animal, y que de la dosis administrada sólo una fracción muy pequeña alcance los tejidos diana^{17,18}. Pese a ello, como ya se ha señalado, diversos estudios muestran efectos positivos sobre la salud cuando el resveratrol es administrado por vía oral. Por ello, y con el fin de proporcionar más luz acerca de este fenómeno, es necesario realizar estudios encaminados a analizar la manera de mejorar la biodisponibilidad de este polifenol.

Bibliografía

1. James P, Rigby N, Leach R, Force IOT. The obesity epidemic metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:3-8.
2. Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci*. 2000;66:663-73.
3. Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado de Oliveira R et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*. 2004;429:771-6.
4. Bai L, Pang W, Yang Y, Yang G. Modulation of Sirt1 by resveratrol and nicotinamide alters proliferation and differentiation of pig preadipocytes. *Mol Cell Biochem*. 2008;307:129-40.
5. Fischer-Posovsky P, Kakulus V, Tews D, Unterkircher T, Debatin KM, Fulda S, et al. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:5-15.
6. Rayalam S, Della-Fera M, Yang J, Park HJ, Ambati S, Baile CA. Resveratrol potentiates genistein's antiadipogenic and proapoptotic effects in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr*. 2007;137:2668-73.
7. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell*. 2006;27:1109-22.
8. Baur J, Pearson K, Price N, Jamieson H, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006;444:337-42.
9. Ahn J, Cho I, Kim S, Kwon D, Ha T. Dietary resveratrol alters lipid metabolism-related gene expression of mice on an atherogenic diet. *J Hepatol*. 2008;49:1019-28.
10. Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol*. 2009;77:1053-63.
11. Shang J, Chen LI, Xiao FX, Sun H, Ding HC, Xiao H. Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-

activated protein kinase. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29:698-706.

12. Wong YT, Gruber J, Jenner AM, Ng MP, Ruan R, Tay FE. Elevation of oxidative-damage biomarkers during aging in F2 hybrid mice: Protection by chronic oral intake of resveratrol. *Free Radic Biol Med*. 2009;46:799-809.
13. Lasa A, Schweiger M, Kotzbeck P, Churruarín I, Simón R, Zechner R, et al. *J Nutr Biochem*. 2011 (in press).
14. Macraulla MT, Alberdi G, Gómez-Zorita S, Tueros I, Bald C, Rodríguez VM, et al. *J Physiol Biochem*. 2009;65:369-76.
15. Alberdi G, Rodríguez VM, Miranda J, Macarulla MT, Arias N, Andrés-Lacueva C, et al. *Nutr Metab*. 2011 (en prensa).
16. Gómez-Zorita S, Fernández-Quintela A, Macarulla MT, Aguirre L, Hijona E, Bujanda L, et al. Resveratrol attenuates steatosis in obese Zucker rats by decreasing fatty acid availability and reducing oxidative stress. *Br J Nutr*. 2011 (in press).
17. De Santi C, Pietrabissa A, Mosca F, Pacifici GM. Glucuronidation of resveratrol, a natural product present in grape and wine, in the human liver. *Xenobiotica*. 2000;30:1047-54.
18. Azorín-Ortuño M, Yañez-Gascón MJ, Pallarés FJ, Vallejo F, Larrosa M, García-Conesa MT, et al. Pharmacokinetic study of trans-resveratrol in adult pigs. *J Agric Food Chem*. 2010;58:11165-71.

Papel de la leptina en la lactancia materna

C. Picó

Doctora en Biología por la UIB. Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología (Nutrigenómica). Universidad de las Islas Baleares (UIB) y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Palma de Mallorca.

Equipo investigador: J. Sánchez, T. Priego, M. Palou, P. Oliver y A. Palou.

Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología (Nutrigenómica). Universidad de las Islas Baleares (UIB) y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Palma de Mallorca.

Durante muchos años se ha considerado que determinados factores ambientales y de estilo de vida en edad adulta representan la principal causa de muchos de los problemas de salud en las sociedades industrializadas. Sin embargo, existen evidencias cada vez más claras que muestran que las condiciones nutricionales durante etapas críticas del desarrollo, especialmente la gestación y el periodo postnatal temprano afectan a la susceptibilidad a padecer determinadas enfermedades en edad adulta, entre ellas, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, osteoporosis, etc.¹. Tal como se deduce de estudios realizados en modelos animales e in vitro, las diferencias son causadas por la interacción entre componentes de los alimentos u otros factores ambientales con nuestros cromosomas, que conducen a un "imprinting" o programación de esquemas metabólicos en los individuos, principalmente por mecanismos epigenéticos,



y pueden conferir una diferente susceptibilidad a padecer determinadas alteraciones en edad adulta². El entorno perinatal nos proporciona por tanto una diana terapéutica potencial de cara a frenar la creciente epidemia que supone la obesidad, una enfermedad que una vez que se manifiesta se ha probado ser particularmente resistente a su tratamiento.

Considerando la relación entre la nutrición durante la lactancia y la incidencia de obesidad en edades posteriores, existen evidencias cada vez más claras que muestran que la alimentación con leche materna, respecto de la alimentación con leche de fórmula, ejerce un papel protector frente a la obesidad en edades posteriores³. Sin embargo, la causalidad no se ha relacionado con ningún compuesto específico de la leche materna. En nuestro grupo de investigación propusimos que la leptina, una proteína presente de manera natural en la leche materna, pero que no está presente en las leches de fórmula, podría ser uno de los candidatos responsables de la programación de dicho fenotipo más saludable asociado a la alimentación con leche materna.

La leptina es una hormona producida principalmente por el tejido adiposo que juega un papel muy importante en el control central del balance energético. Ahora bien, además del tejido adiposo, dicha hormona es producida también por el estómago^{4,5} y la glándula mamaria, y está presente en la leche materna⁶. En este sentido, hemos descrito que la leptina suministrada con la leche materna o en solución acuosa puede ser absorbida por el estómago inmaduro de ratas lactantes⁶⁻⁸ y ser transferida a la sangre^{6,8}, y ejercer su efecto fisiológico de inhibir la ingesta⁸. Por tanto, dicha leptina exógena podría estar implicada en la regulación de la ingesta durante este periodo de la lactancia, así como también ejercer otras funciones biológicas⁹.

Efectivamente, describimos en ratas que la administración de leptina por vía oral durante la lactancia (dosis fisiológicas) protege frente al exceso de peso y adiposidad asociados a la alimentación con una dieta rica en grasa en la edad adulta, así como de otras alteraciones relacionadas, como la acumulación hepática de grasa^{9,10}. Dichos efectos a largo plazo de la leptina en la prevención de la obesidad y el sobrepeso en edad adulta pueden explicarse, al menos en parte, por una mayor sensibilidad a la acción central y periférica de esta hormona^{10,11}, así como a la acción de la insulina¹⁰. Es también destacable que la ingesta de dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia se asocia, en edad adulta, a cambios en las preferencias alimentarias, determinando una mayor preferencia por carbohidratos frente a grasas¹⁰. Hemos descrito, asimismo, que la suplementación con leptina durante la lactancia se asocia a cambios en el patrón de metilación del promotor de la pro-opiomelanocortina (POMC), neuropéptido anorexigénico regulado a nivel central por la leptina y la insulina, que pueden explicar el patrón hipotalámico de expresión de este gen, más favorable para un mejor control de la ingesta y así del peso corporal, particularmente cuando los animales están expuestos a una dieta rica en grasa¹².

Además de los estudios realizados en animales, hemos obtenido también evidencias indirectas del papel de la leptina durante la lactancia en humanos, al observar una correlación negativa entre la ganancia de peso de los niños, medida hasta los 2 años de edad, y la concentración de leptina en la leche materna¹³.

En conclusión, hemos podido identificar, por primera vez, una función muy relevante de la leptina: la que ejerce en una etapa crítica del desarrollo, la lactancia, confiriendo al organismo mecanismos de protección a largo plazo, en la vida adulta, que previenen el desarrollo de sobrepeso u obesidad, y otras patologías relacionadas¹⁴. Estos resultados abren un nuevo campo de estudio sobre el uso de leptina en el diseño de fórmulas infantiles más adecuadas, así como de cara a la investigación sobre qué factores (dietas y/o condiciones del estilo de vida de las madres) pueden controlar los niveles de leptina en leche materna, aspectos que resultan todos ellos de gran relevancia.

Conflictos de interés: los autores han patentado el uso de la leptina como suplemento nutricional durante la lactancia.

Bibliografía

1. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990;301: 1111.
2. McKay JA, Williams EA, Mathers JC. Folate and DNA methylation during in utero development and aging. *Biochem Soc Trans*. 2004;32(Pt 6):1006-7.
3. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ*. 1999;319:147-50.
4. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 1998;394:790-3.
5. Cinti S, Matteis RD, Fico 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.
6. Casabiell X, Rieiro V, Tome MA, Peino R, Dieguez 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.
7. Oliver P, Fico C, De Matteis R, Cinti S, Palou A. Perinatal expression of leptin in rat stomach. *Dev Dyn*. 2002;223:148-54.
8. Sanchez J, Oliver P, Miralles O, Ceresi E, Fico 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.
9. Fico 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. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:1199-209.
10. Sanchez J, Priego T, Palou M, Tobaruela A, Palou A, Fico 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.
11. Priego T, Sanchez J, Palou A, Fico C. Leptin intake during the suckling period improves the metabolic response of adipose tissue to a high-fat diet. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:809-19.
12. Palou M, Fico C, McKay JA, Sanchez J, Priego T, Mathers JC, et al. Protective effects of leptin during the suckling period against later obesity may be associated with changes in promoter methylation of the hypothalamic pro-opiomelanocortin gene. *Br J Nutr*. 2011;1-10.
13. Miralles O, Sanchez J, Palou A, Fico C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:1371-7.
14. Palou A, Fico C. Leptin intake during lactation prevents obesity and affects food intake and food preferences in later life. *Appetite*. 2009;52:249-52.