

La nueva función de la leptina en los primeros años de vida y para una longevidad saludable

The new role of leptin in the first years of life and for a healthy longevity

Andreu Palou y Catalina Picó

Laboratorio de Biología Molecular. Nutrición y Biotecnología (Grupo de Nutrigenómica, Biomarcadores y Evaluación de Riesgos). Universidad de las Islas Baleares. Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa). CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Palma (Mallorca)

Resumen

Los dos primeros años de vida representan, junto con la etapa fetal, una ventana abierta a las influencias externas sobre la programación metabólica. Sabemos que tanto la desnutrición como el exceso de ingesta tienen efectos adversos que, interactuando con otras exposiciones ambientales y factores genéticos, aumentan el riesgo de obesidad y otras enfermedades y alteraciones metabólicas en la edad adulta. Sin embargo, la leche materna y la lactancia en toda su amplitud podrían representar una oportunidad mayor de la tradicionalmente considerada para corregir buena parte de la programación metabólica adversa generada durante el desarrollo intrauterino. La leche materna no sólo aporta nutrientes y muchos compuestos bioactivos y otros estímulos requeridos para el crecimiento y el desarrollo infantil, incluidas hormonas y vitaminas que es bien sabido que están involucradas en el control del metabolismo energético y la adiposidad, sino que es clave en la programación metabólica para la vida adulta. Entre los bioactivos, hemos identificado la leptina de la leche materna como hormona y nutriente esencial en la lactancia, determinante de una programación metabólica saludable para el resto de la vida. Esta nueva función de la leptina se suma, y a la vez se superpone, a otras funciones antes conocidas de la leptina en la regulación a más corto plazo del equilibrio energético y la homeostasis energética, junto con otras funciones neuroendocrinas, como en el sistema inmune y vascular o en la regulación del

crecimiento y la reproducción, y las enfermedades asociadas a la edad. Pero hasta la demostración directa de los efectos fisiológicos de su administración por vía oral en ratas y la evidencia indirecta aportada en humanos no se conocía su función esencial como nutriente durante la lactancia, imprescindible para que quede bien organizada una programación metabólica que es determinante del mantenimiento de la homeostasis metabólica y la salud en la edad adulta e, hipotéticamente, para una mayor longevidad saludable.

La leptina

La leptina se descubrió¹ como una hormona, producida y secretada por el tejido adiposo blanco, en proporción a la cantidad de grasa que almacenamos, y que a través de la circulación llega al sistema nervioso central (al hipotálamo, principalmente) donde señala el tamaño de estas reservas energéticas. Dependiendo de la intensidad de esta señal y de la eficacia en su señalización, se regulan apropiadamente los circuitos anorexígenos y orexígenos, y se controla la ingesta de alimentos y, al propio tiempo, se aumenta (leptina elevada) o se reduce (leptina baja) el gasto energético, bajo controles y acciones centrales y periféricas.

Pero ahora también sabemos que la leptina ejerce un amplio espectro de acciones reguladoras a corto, medio y largo plazo a nivel central y periférico, y que es una proteína necesaria para la correcta pro-

gramación metabólica desde la lactancia^{2,3} o quizás incluso antes del nacimiento^{4,5}. Su acción oscila entre amplios márgenes dependiendo de los múltiples otros componentes y otros estímulos, externos e internos, que intervienen en la lactancia materna, y que, en gran parte, nos son desconocidos. La aplicación de plataformas de metabolómica/lipidómica no dirigida ha revelado que la ingesta materna de una dieta alta en grasas saturadas y en sacarosa (dieta occidental) tiene efectos marcados en la composición de la leche que se asocian a efectos adversos en la descendencia, y nos brindan pistas sobre los componentes cuya alteración puede ser determinante de organizar, junto con la leptina, una programación metabólica más o menos saludable^{6,7}. Otras nuevas tecnologías ómicas están contribuyendo a la identificación de componentes y los mecanismos a través de los cuales actúan, y así nuevos biomarcadores de predisposición a disfunciones metabólicas futuras. En la actualidad sabemos poco y sólo a grandes rasgos sobre lo que puede ocurrir (genómica y epigenómica), lo que ya está pasando o se prepara (transcriptómica), lo que posibilita los procesos (proteómica), o el reflejo de lo que ya ha sucedido o todavía está en marcha (metabolómica y otras ómicas), pero también sabemos que lo que cuenta para el fenotipo resultante es el resultado neto de la interacción entre los procesos que quedan reflejados (al menos en parte) en lo que medimos en las diferentes plataformas ómicas; es lo que llamamos el 'interactoma'. Por ejemplo, un agente o condición estresante puede dejar fijada su huella en los cromosomas embrionarios o fetales (en el genoma o, más frecuentemente, en el epigenoma), pero no llegar a manifestarse posteriormente si es contrarrestado a otro nivel (por ejemplo, el proteómico), y pasa así desapercibido a lo largo de la vida. Ésta es la nueva función de la leptina a la que nos referimos, y quizás de otros componentes de la leche y de la lactancia materna, en su conjunto.

Recientemente hemos mostrado que los efectos de la programación metabólica mediada por leptina durante la lactancia dependen del sexo, y los machos son más sensibles a la deficiente ingesta de leptina, al menos en cuanto al declive con la edad de la resistencia a la insulina y al empeoramiento de ciertos factores de riesgo cardiovascular de aparición tardía en el adulto⁷.

La identificación de la nueva función de la leptina: la programación metabólica

Existe evidencia convincente del vínculo entre el entorno perinatal adverso y el aumento del riesgo de obesidad y trastornos relacionados con el metabolismo en la vejez, conceptualizado en la década de los noventa del siglo pasado como la hipótesis de los 'orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad'⁸. Los estudios de Barker establecieron que la prevalencia de algunas enfermedades en el adulto, como

la aterosclerosis, la hipertensión arterial, el accidente cerebrovascular, la diabetes mellitus de tipo 2 y las dislipidemias, se relacionaba con el ambiente intrauterino. Estudios más recientes han demostrado que los factores o condiciones durante la ventana crítica de plasticidad del desarrollo temprano, particularmente la gestación y la lactancia, tienen la capacidad de programar la estructura y la función del tejido adiposo, además de otros órganos y tejidos clave, clásicamente considerados, con implicaciones en el control del peso corporal y el riesgo de desarrollar obesidad y otras enfermedades relacionadas^{9,10}, y nuestros estudios sobre la leptina en la lactancia evidencian el papel fundamental de esta proteína en el establecimiento de una programación metabólica saludable^{2,3}.

La leptina está presente de manera natural en la leche materna^{11,12}, pero no en la leche de fórmula¹³. Los niveles de leptina en la leche materna varían según la adiposidad materna. Se ha descrito de manera consistente la existencia de una correlación positiva entre el índice de masa corporal o la adiposidad materna y la concentración de leptina en la leche, de modo que las madres con sobrepeso u obesidad presentan mayores cantidades de leptina en la leche materna en comparación con las madres con normopeso^{2,14}, pero todo indica que la obesidad interfiere en la acción de esta leptina.

En 2000 describimos, por primera vez en humanos, la presencia de leptina y su ARN mensajero (ARNm) en el estómago de humanos de los que se tomaron biopsias¹⁵, y a pesar de que está en cantidades pequeñas, obtuvimos indicios claros de su funcionalidad, gracias a la suerte de que uno de los pacientes a los que se tomó la biopsia no estaba en ayunas, no había seguido el consejo médico de no tomar el desayuno antes de la endoscopia. Sus glándulas gástricas parecían agotadas de leptina y, probablemente, la comida ingerida fue lo que desencadenó la liberación de leptina y su casi ausencia en el estómago. Posteriormente, recurrimos a los animales experimentales para estudiar si había producción de leptina gástrica en etapas tempranas del desarrollo, en ratas neonatas y durante la lactancia. Vimos que la cantidad de leptina es baja antes del nacimiento, pero aumenta ya a las pocas horas de vida, a pesar de que la capacidad de síntesis endógena (los niveles de ARNm de leptina) se mantenían muy bajos y no aumentaban claramente hasta el día 15 después del nacimiento, cuando se inicia la ingesta de alimentos sólidos⁴. A continuación, planteamos la hipótesis de que, en las primeras horas y días de vida posnatal, la leptina del estómago procedía del exterior (de la leche, ya que ésta constituye el único alimento), mientras que, a partir del día 15 de edad, ya predominaba la síntesis endógena de leptina. Lo que hicimos fue administrar a ratas neonatas dosis fisiológicas de leptina, del mismo orden (en el margen superior) que las que aporta la leche durante el período de lactancia. Se administraban diariamen-

te, con ayuda de una simple pipeta, y nos permitió comprobar, mediante inmunohistoquímica, que esta leptina era absorbida intacta en el estómago y también que pasaba a la sangre, alcanzando un pico de concentración sanguínea al cabo de una hora de su administración por vía oral¹⁶. Quedaba claro que la leptina de la leche materna se absorbe en el estómago del lactante, donde no se degrada (o sólo parcialmente) debido a la inmadurez de este órgano, en esta etapa temprana del desarrollo.

Después nos planteamos la hipótesis de que la leptina de la leche materna podía ejercer efectos a largo plazo, contribuyendo (como hormona y a la vez nutriente esencial) a la programación metabólica saludable de los sistemas homeostáticos, que en la edad adulta controlan mejor el peso y la composición corporal, y predisponen menos al desarrollo de obesidad y complicaciones metabólicas asociadas. Estos resultados se registraron en una patente en febrero de 2005¹⁷ y posteriormente se publicaron¹⁸, constituyendo una evidencia directa, en ratas, del efecto de la leptina en la prevención del exceso de peso y factores de riesgo relacionados en la edad adulta.

Nuestro grupo de investigación describió también por primera vez la existencia de una asociación negativa en un grupo de mujeres no obesas entre los niveles de leptina en la leche materna y el incremento de peso de los lactantes hasta los 2 años¹⁴, lo que constituye una evidencia indirecta, ahora en humanos, de que la ingesta de cantidades moderadas de leptina transmitida por la leche materna proporciona una cierta protección a los lactantes contra el aumento excesivo de peso. Otros estudios han descrito resultados similares en diferentes cohortes¹⁹⁻²², proporcionando una evidencia indirecta del importante papel de la leptina de la leche materna en nuestra especie.

Ahora bien, algunos estudios no han encontrado una correlación clara entre la leptina en la leche y parámetros antropométricos de los lactantes²³⁻²⁶. Estas diferencias entre los estudios pueden atribuirse al sesgo debido a la inclusión de mujeres con obesidad, ya que la obesidad sabemos que puede afectar a la función de la leptina en la leche materna² por mecanismos que están bajo investigación. Se podría especular que la ingesta excesiva de leptina durante la lactancia podría no proporcionar una mayor protección contra el aumento de peso excesivo o incluso podría favorecer el desarrollo de resistencia a la leptina, aunque estas posibilidades no se han abordado específicamente. Todo ello debe considerarse en futuros estudios clínicos en niños y niñas lactantes, para ajustar las dosis óptimas, siempre dentro del rango fisiológico. Sea como fuere, se debe enfatizar la recomendación de la lactancia materna sobre la alimentación con fórmula, independientemente de la concentración de leptina en la leche y/o la adiposidad materna².

Los estudios en animales han proporcionado evidencia directa del importante papel de la leptina ingerida durante la lactancia. Las ratas neonatas macho que fueron suplementadas con dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia presentaron una mayor resistencia al desarrollo de sobrepeso/obesidad y a sus complicaciones metabólicas relacionadas en la edad adulta, tanto bajo una dieta estándar como bajo una rica en grasa^{18,27,28}. Los efectos de la leptina los atribuimos principalmente a una mayor sensibilidad central a la leptina y se relacionaron con cambios en la expresión hipotalámica de genes implicados en la acción de la leptina¹⁸. En concreto, los animales que recibieron la suplementación de leptina durante el período de lactancia mostraron una menor expresión de ARNm del gen que codifica la proteína supresora de la señalización por citocinas-3 (SOCS-3), que inhibe la activación de la señalización de la leptina. Además, dichos animales mantuvieron niveles de expresión del receptor de la leptina 'normales' en condiciones de dieta rica en grasa, lo que contrastó con la expresión reducida en ratas que no habían recibido dicha suplementación¹⁸. La leptina también mejoró los efectos adversos de una dieta rica en grasa sobre la acción periférica de la leptina, evidenciado por el mantenimiento de la abundancia de receptores de leptina en el tejido adiposo blanco, y asociado con una mayor capacidad oxidativa en este tejido²⁸. Además, los animales que fueron suplementados con leptina durante la lactancia mostraron una mejor sensibilidad periférica a la insulina²⁷ y una mejor capacidad para manejar el exceso de combustible²⁸. Por lo tanto, además de los efectos centrales, la ingesta de leptina durante el período de lactancia programa efectos reguladores a nivel periférico, protegiendo así a los animales contra los trastornos metabólicos relacionados con la alimentación con una dieta rica en grasas, como la acumulación de lípidos hepáticos²⁸. Por lo tanto, la leptina desempeña acciones biológicas clave durante el período perinatal con resultados duraderos en el mantenimiento de la homeostasis energética.

Diversos estudios realizados en modelos animales han permitido dilucidar cuáles son las acciones biológicas concretas de la leptina durante la lactancia. La leptina tiene una acción neurotrófica crítica durante el período de lactancia y es necesaria para el correcto desarrollo de los circuitos hipotalámicos que intervienen en el control del peso corporal^{2,29,30}. En roedores, esta acción se restringe a un período crítico durante la lactancia, alrededor de la segunda semana posnatal, coincidiendo con un aumento transitorio en los niveles circulantes de leptina²⁹. La falta de leptina durante este período, como ocurre en ratones deficientes en leptina²⁹, o bien alteraciones en dicho pico de leptina, como ocurre, por ejemplo, por una restricción calórica gestacional^{31,32}, comprometen la organización neuronal de los núcleos hipotalámicos implicados en el control de la ingesta de alimentos, así como de otros centros reguladores, perjudicando la capacidad de re-

gular la homeostasis energética en la edad adulta. En este sentido, se ha demostrado que el tratamiento con leptina exógena durante el período de lactancia, pero no en la edad adulta, promueve el desarrollo neuronal y permite recuperar las proyecciones neuronales del núcleo arqueado que se encuentran interrumpidas en ratones genéticamente deficientes, lo que indica el papel esencial de la leptina durante este período²⁹. Del mismo modo, se ha demostrado que la suplementación oral con dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia revierte, en gran parte, las alteraciones en el sistema nervioso central, particularmente en la estructura y la función del núcleo arqueado hipotalámico, alteradas por la restricción calórica gestacional moderada^{33,34}, y se traduce en un fenotipo más saludable en la edad adulta³⁵. En concreto, la suplementación con leptina previno en gran medida el fenotipo dismetabólico asociado a la desnutrición durante la gestación, caracterizado por una mayor acumulación de grasa y otras alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico, como resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática, particularmente evidente en ratas que se expusieron al estrés de una dieta rica en grasas y azúcares simples (dieta occidentalizada) en la edad adulta³⁵. Esto constituye una demostración de que la ingesta de dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia puede revertir los defectos neuroanatómicos y la tendencia programada a la obesidad y factores de riesgo relacionados adquiridos por condiciones adversas durante el embarazo, lo cual es de gran interés como estrategia para tratar o prevenir el desarrollo de la obesidad. La acción neurotrófica de la leptina durante las primeras etapas del desarrollo precede a su función 'clásica' en el control del peso corporal en etapas posteriores³⁶. Sin embargo, haber recibido leptina durante este período crítico del desarrollo parece crucial para que la leptina ejerza sus efectos adecuadamente en etapas posteriores, al menos en lo que respecta al control de la homeostasis energética.

Además de los efectos de la leptina sobre el desarrollo de estructuras del sistema nervioso central, la leptina puede ejercer efectos de programación sobre el desarrollo y la función del tejido adiposo³⁷. Se han obtenido algunas evidencias a partir de estudios en modelos animales expuestos a condiciones adversas durante la gestación. Por ejemplo, se ha demostrado que la desnutrición gestacional en roedores afecta el desarrollo de las estructuras del sistema nervioso periférico, incluida la inervación simpática del tejido adiposo blanco inguinal³⁸. La suplementación con leptina en dosis fisiológicas a lo largo de la lactancia restauró la inervación simpática del tejido adiposo y normalizó la expresión de genes relacionados con la lipólisis (*Pnpla2* y *Lipe*) y la oxidación de ácidos grasos (*Cpt1b* y *Ppargc1a*) en este depósito de grasa³⁹. Estos cambios probablemente también contribuyen a prevenir la predisposición programada para una mayor acumulación de grasa y otras alteraciones metabólicas en la edad adulta, como se demostró en estudios posteriores³⁵.

Los efectos beneficiosos de la suplementación con dosis fisiológicas de leptina en ratas durante la lactancia se pusieron de manifiesto inicialmente en machos^{18,27,28}. Posteriormente, hemos descrito que dichos efectos de la leptina sobre la futura salud metabólica de las crías parecen ser más evidentes en los machos que en las hembras, al menos con la dosis ensayada de cinco veces la cantidad promedio ingerida normalmente en la leche materna⁷. Por otra parte, el estado metabólico y la dieta materna durante el período perinatal también podrían influir sobre los efectos de la programación metabólica de la leptina durante la lactancia. Así, los efectos de la ingesta de leptina son más notables en la descendencia de las madres alimentadas con una dieta estándar, independientemente del peso corporal, que en la descendencia de las madres alimentadas con una dieta occidental⁷. Estos resultados podrían tener una trascendencia adicional en humanos y contribuir a explicar la falta de una clara asociación negativa entre los niveles de leptina en la leche materna y el peso corporal del lactante en mujeres con sobrepeso/obesidad².

Leptina, programación metabólica, envejecimiento y restricción calórica

A medida que las personas envejecemos, se va debilitando nuestro sistema de control del peso y composición corporal, y, en general, la homeostasis que se opone a otras alteraciones metabólicas y enfermedades. Hay un cierto declive del sistema de la leptina, que determina mayor resistencia a su acción activadora del gasto energético, mientras que el aumento de la función anorexígena que se produce en edades avanzadas es menor en las personas mayores con obesidad⁴⁰. No está claro el mecanismo que desencadena progresivamente la resistencia a la leptina. En nuestra hipótesis, los desajustes en la vía de señalización de la leptina, y sus consecuencias termogénicas o anorexígenas, ocurren más tempranamente como consecuencia de una mala programación metabólica del sistema de la leptina en los períodos pre- y posnatales, que pueden establecerse por condiciones estresantes, incluso leves, como una reducción del 20-25% en la ingesta energética habitual durante la primera mitad de la gestación, tal como se ha descrito en ratas^{31,38,41}. Parece claro que gran parte de los efectos programados se manifiestan sólo si no se han podido corregir durante la lactancia, como ocurre debido a la deficiencia en leptina cuando la alimentación es con leche de fórmula y no con leche materna. En este sentido, en ratas, se pudo comprobar en células mononucleares de sangre periférica que la expresión (ARNm) de 224 genes resultaba alterada en crías de 25 días de edad nacidas de madres que habían sido expuestas a una reducción leve (25%) de la ingesta calórica durante la primera mitad de la gestación⁴². El 97% de estos ARNm (218 de 224) se había recuperado si durante la lactancia recibieron una suplementación diaria con dosis fisiológicas de leptina. La

identificación de este tipo de biomarcadores de la reprogramación correctora de alteraciones previas, mediada por leptina, es un objetivo pendiente de estudio en humanos. Sabemos que, a diferencia de la leche materna, las fórmulas disponibles de leches sustitutas no contienen leptina y, en cualquier caso, si la hubiere, sería en cantidades insuficientes y también ineficaces por proceder de otra especie, la leche de vaca, distinta y distante de la humana. Todavía no existen estudios sólidos que vinculen comparativamente la lactancia materna o la artificial con la funcionalidad de la homeostasis metabólica y la resistencia a las alteraciones y enfermedades asociadas al envejecimiento.

Por otro lado, paradójicamente, una restricción calórica suave (sin desnutrición) en la edad adulta es la intervención más efectiva para la mejora de la longevidad y la salud en todas las numerosas especies estudiadas, desde insectos hasta primates, y en los últimos años se ha ido acumulando evidencia que muestra los beneficios de diferentes estrategias de restricción calórica en humanos⁴³. Por otro lado, la capacidad de respuesta a la leptina disminuye con la obesidad⁴⁰, con mecanismos plausibles entrelazando ambas condiciones. Así, la restricción calórica invierte la atenuación de STAT3 inducida por la obesidad, aumentando tanto la expresión como la señalización de los receptores de leptina⁴⁴. STAT3 forma parte esencial de la vía de señalización de la leptina y la restricción calórica durante varios meses podría restablecer la sensibilidad a la leptina de forma persistente. La acción principal de la leptina en la regulación energética es sobre su receptor en el hipotálamo, causando, a través de la vía JAK2-STAT3 (y otras vías menos investigadas), la regulación de genes como POMC en el hipotálamo⁴⁵, y posiblemente otros circuitos anoréxicos y orexígenos, además de procesos periféricos. Nosotros hemos mostrado que los efectos beneficiosos de la programación mediada por leptina durante la lactancia en ratas (particularmente, la mejora de la sensibilidad a la leptina y a la insulina en el adulto, y el retardo de su declive con la edad) implican una mayor expresión de los receptores de leptina, tanto hipotálamicos¹⁸ como periféricos, en el tejido adiposo²⁸, una regulación a la baja de SOCS-3¹⁸ y un aumento de la expresión de POMC asociada a una menor tasa de metilación en ciertas regiones promotoras de este gen⁴⁶. Fue la primera demostración de un mecanismo epigenético programado por la ingesta de leptina durante la lactancia, que afectaba a la metilación de un gen relacionado con el apetito en el hipotálamo de animales alimentados con dietas ricas en grasa, con claras implicaciones fenotípicas, tanto en la expresión génica como de protección frente al desarrollo de la obesidad^{18,46}. Cabe añadir que ya son numerosos los efectos conocidos de la leptina durante el crecimiento y el desarrollo tempranos, esencialmente durante la lactancia, que se manifiestan sólo en la edad adulta y en edades avanzadas², y, aunque no se han estudiado los mecanismos epigenéticos subyacentes en

cada caso, son consistentes con el papel de la leptina como hormona y nutriente esencial para el recién nacido y durante toda la lactancia.

Sensores metabólicos y envejecimiento

Los denominados sensores metabólicos ajustan el funcionamiento de nuestras células (y del organismo en su conjunto) a las fluctuaciones en los niveles de nutrientes, por lo que su funcionamiento óptimo resulta clave en el envejecimiento, en alteraciones como la obesidad, la diabetes o el síndrome metabólico. Son miles los metabolitos y combinaciones de ellos que informan de la situación metabólica celular y subcelular, y se avanza en la caracterización de los vínculos entre el estado metabólico celular, la señalización celular y la transcripción y traducción, mediadas por los sensores metabólicos. Sólo algunos de ellos han sido mínimamente caracterizados, y destacan las vías mTOR, AMPK y las sirtuinas, todas ellas mecánicamente y funcionalmente interconectadas. La AMPK es un sensor del estado energético celular muy conservado en las células de los organismos eucariotas, y su papel es clave, ya que detecta los niveles intracelulares de nucleótidos⁴⁷. Se activa al 'detectar' incrementos en la relación monofosfato de adenosina/trifosfato de adenosina (y Ca^{2+}) celular causada por 'estreses' metabólicos que interfieren con la producción de trifosfato de adenosina, como la no disponibilidad de glucosa o una relativa deficiencia de oxígeno, o condiciones más amplias, como el ayuno, la restricción calórica o la contracción muscular (actividad física intensa). Así, cuando los niveles de trifosfato de adenosina son bajos (aumenta la relación monofosfato de adenosina/trifosfato de adenosina), la monofosfato de adenosina cinasa resulta activada, contribuyendo a la rápida reducción de las reacciones anabólicas impulsadas por mTOR⁴⁸. Por tanto, la monofosfato de adenosina cinasa es esencial al detectar el estrés energético y poner en marcha la adaptación metabólica que permite a los organismos sobrevivir períodos repentinos o crónicos de escasez. La mTOR, en cambio, detecta abundancia (glucosa, aminoácidos y otros nutrientes) y pone en marcha procesos como la absorción de aminoácidos, la síntesis de proteínas, lípidos y nucleótidos, etc., especialmente en respuesta a señales, como la insulina⁴⁹, y posiblemente la leptina.

Las sirtuinas constituyen una familia de enzimas desacetilasas, altamente conservada en la escala biológica, que dependen de la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina, que, a su vez, depende de la suficiente disponibilidad de niacina (vitamina B₃). Desempeñan un papel importante en la regulación de la homeostasis celular, en particular el metabolismo, la inflamación, el estrés oxidativo y la senescencia. Son numerosos los sustratos de las sirtuinas, incluidas histonas, mediando efectos epigenéticos, pero también numerosas enzimas, factores de transcripción y cofactores. Interesantemente, SIRT1 mejora la

sensibilidad a la leptina y la sensibilidad a la insulina en ratones, disminuyendo los niveles de varias moléculas que alteran la transducción de señales de leptina e insulina⁵⁰, y se ha propuesto que prevenir la pérdida dependiente de la edad de la función SIRT1 en el hipotálamo podría mejorar la regulación central del equilibrio energético⁵⁰. En cualquier caso, como han descrito Lopez-Otin et al⁵¹, 'el envejecimiento complica el mantenimiento de la homeostasis metabólica celular y del organismo, favoreciendo así un desequilibrio metabólico que se autoamplifica y eventualmente se manifiesta clínicamente'. Es en este contexto cuando cobran sentido las intervenciones anti-aging, que pueden ser especialmente efectivas en la medida en que afecten apropiadamente a la reprogramación metabólica. La nueva función de la leptina nos ilustra que la mejor intervención anti-aging se produce con la lactancia materna.

Bibliografía

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
2. Palou M, Pico C, Palou A. Leptin as a breast milk component for the prevention of obesity. *Nutr Rev* 2018; 76: 875-92.
3. Pico C, Palou M, Pomar CA, Rodriguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord* 2022; 23: 13-30.
4. Oliver P, Pico C, De Matteis R, Cinti S, Palou A. Perinatal expression of leptin in rat stomach. *Dev Dyn* 2002; 223: 148-54.
5. Yau-Qiu ZX, Pico C, Rodriguez AM, Palou A. Leptin distribution in rat foetal and extraembryonic tissues in late gestation: a physiological view of amniotic fluid leptin. *Nutrients*. 2020; 12: 2542.
6. Castillo P, Kuda O, Kopecky J, Pomar CA, Palou A, Palou M, et al. Reverting to a healthy diet during lactation normalizes maternal milk lipid content of diet-induced obese rats and prevents early alterations in the plasma lipidome of the offspring. *Mol Nutr Food Res* 2022; 66: e2200204.
7. Castillo P, Pomar CA, Palou A, Palou M, Pico C. Influence of maternal metabolic status and diet during the perinatal period on the metabolic programming by leptin ingested during the suckling period in rats. *Nutrients* 2023; 15: 570.
8. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-4.
9. Rodgers A, Sferruzzi-Perri AN. Developmental programming of offspring adipose tissue biology and obesity risk. *Int J Obes (Lond)* 2021; 45: 1170-92.
10. Pico C, Reis F, Egas C, Mathias P, Matafome P. Lactation as a programming window for metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2021; 51: e13482.
11. Casabiell X, Pineiro 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.
12. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 742-7.
13. O'Connor D, Funanage V, Locke R, Spear M, Leef K. Leptin is not present in infant formulas. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 490.
14. 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)* 2006; 14: 1371-7.
15. Cinti S, Matteis RD, Pico 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.
16. 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.
17. Palou A, Picó C, Oliver P, Sanchez J, Miralles O, inventors. Universitat de les Illes Balears, assignee. Use of leptin for the prevention of excess body weight and composition containing leptin. WIPO patent WO2006089987 A1. February 23, 20052005.
18. 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. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1199-209.
19. Doneray H, Orbak Z, Yildiz L. The relationship between breast milk leptin and neonatal weight gain. *Acta Paediatr* 2009; 98: 643-7.
20. 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* 2011; 70: 633-7.

21. Fields DA, Demerath EW. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF-alpha in human breast milk with infant growth and body composition. *Pediatr Obes* 2012; 7: 304-12.
22. Chan D, Goruk S, Becker AB, Subbarao P, Mandhane PJ, Turvey SE, et al. Adiponectin, leptin and insulin in breast milk: associations with maternal characteristics and infant body composition in the first year of life. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42: 36-43.
23. Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D. Adipokines in human milk and risk of overweight in early childhood: a prospective cohort study. *Epidemiology* 2007; 18: 722-9.
24. Kon IY, Shilina NM, Gmoshinskaya MV, Ivanushkina TA. The study of breast milk IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels as possible reasons of high weight gain in breast-fed infants. *Ann Nutr Metab* 2014; 65: 317-23.
25. Brunner S, Schmid D, Zang K, Much D, Knoefel B, Kratzsch J, et al. Breast milk leptin and adiponectin in relation to infant body composition up to 2 years. *Pediatr Obes* 2015; 10: 67-73.
26. Meyer DM, Brei C, Stecher L, Much D, Brunner S, Hauner H. The relationship between breast milk leptin and adiponectin with child body composition from 3 to 5 years: a follow-up study. *Pediatr Obes* 2017; 12 (Suppl 1): S125-9.
27. 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.
28. 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. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 809-19.
29. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304: 108-10.
30. 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* 2012; 3: 436.
31. 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 Obes Metab* 2010; 12: 403-13.
32. 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. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 1627-39.
33. Konieczna J, Garcia AP, Sanchez J, Palou M, Palou A, Pico C. Oral leptin treatment in suckling rats ameliorates detrimental effects in hypothalamic structure and function caused by maternal caloric restriction during gestation. *PLoS One* 2013; 8: e81906.
34. Castillo P, Palou M, Yau-Qiu ZX, Rodriguez AM, Palou A, Pico C. Myo-inositol supplementation in suckling rats protects against adverse programming outcomes on hypothalamic structure caused by mild gestational calorie restriction, partially comparable to leptin effects. *Nutrients* 2021; 13: 3257.
35. Szostaczk N, Priego T, Palou M, Palou A, Pico C. Oral leptin supplementation throughout lactation in rats prevents later metabolic alterations caused by gestational calorie restriction. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 360-71.
36. Proulx K, Richard D, Walker CD. Leptin regulates appetite-related neuropeptides in the hypothalamus of developing rats without affecting food intake. *Endocrinology* 2002; 143: 4683-92.
37. Palou A, Pico C, Bonet ML. Nutritional potential of metabolic remodelling of white adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 650-6.
38. 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.
39. Konieczna J, Palou M, Sanchez J, Pico C, Palou A. Leptin intake in suckling rats restores altered T3 levels and markers of adipose tissue sympathetic drive and function caused by gestational calorie restriction. *Int J Obes* 2015; 39: 959-66.
40. Balasko M, Soos S, Szekely M, Petervari E. Leptin and aging: review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance. *J Chem Neuroanat* 2014; 61-62: 248-55.
41. 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. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 69.
42. Konieczna J, Sanchez J, Palou M, Pico C, Palou A. Blood cell transcriptomic-based early biomarkers of adverse programming effects of gestational calorie

restriction and their reversibility by leptin supplementation. *Sci Rep* 2015; 5: 9088.

43. Dorling JL, Martin CK, Redman LM. Calorie restriction for enhanced longevity: the role of novel dietary strategies in the present obesogenic environment. *Ageing Res Rev* 2020; 64: 101038.

44. Fernandez-Galaz C, Fernandez-Agullo T, Perez C, Peralta S, Arribas C, Andres A, et al. Long-term food restriction prevents ageing-associated central leptin resistance in wistar rats. *Diabetologia* 2002; 45: 997-1003.

45. Liu H, Du T, Li C, Yang G. STAT3 phosphorylation in central leptin resistance. *Nutr Metab (Lond)* 2021; 18: 39.

46. Palou M, Pico 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; 106: 769-78.

47. Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 52: 381-400.

48. Ji Z, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *J Genet Genomics* 2022; 49: 287-98.

49. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 2017; 169: 361-71.

50. Sasaki T. Age-associated weight gain, leptin, and SIRT1: a possible role for hypothalamic SIRT1 in the prevention of weight gain and aging through modulation of leptin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 109.

51. Lopez-Otin C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic control of longevity. *Cell* 2016; 166: 802-21.