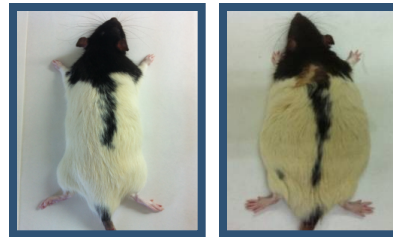


# La melatonina en el tratamiento de la obesidad y la diabetes (diabesidad)



Ahmad Agil

Dept Farmacología e Inst Neurociencias  
Centro de investigación Biomédica,  
Universidad de Granada  
Granada, Spain

**Secretariado de Extensión Universitario, UGR  
2014, Palacio de la Madraza**

**Muy**  
INTERESANTE

## La melatonina aumenta la producción de grasa buena y ayuda a adelgazar

Científicos españoles han descubierto que el consumo de melatonina ayuda a regular el aumento de peso porque estimula la aparición de “grasa beige”, un tipo de células grasas que quema las calorías en lugar



### 5 alimentos rojos saludables

► [Para ver todas las fotos haz click aquí](#)



Científicos españoles han descubierto que el consumo de melatonina ayuda a regular el aumento de peso porque estimula la aparición de “grasa beige”, un tipo de células grasas que quema las calorías en lugar de almacenarlas. Esta sustancia está presente de forma natural en nuestro cuerpo pero también podemos obtenerla a través del consumo de alimentos como la mostaza, las nueces, las almendras o las cerezas.

# La melatonina podría ayudar a regular el aumento de peso y a prevenir las enfermedades cardiovasculares asociadas a la obesidad

**ideal.es**

Edición: Granada | Edición Almería | Edición Jaén | Personalizar ▾

Iniciar sesión con   | Regístrate

Portada Local Deportes Economía Más Actualidad Gente y TV Ocio Participa Blogs Servicios  Hemeroteca

Andalucía España Mundo Cultura Sociedad Tecnología **Innova+** **SALUD REVISTA** Motor Ciencia

**SALUD REVISTA** > **VIDA SANA** · INVESTIGACIÓN · PSICOLOGÍA · CONSULTORIO · BUSCADOR

Estás en: Salud > Noticias



-10% descuento extra en moda

VER OFERTA >>

NUTRICIÓN

## La melatonina ayuda a regular el aumento de peso

El efecto anti-obesidad de esta hormona se debe a que estimula la aparición de la llamada 'grasa beige', capaz de quemar calorías

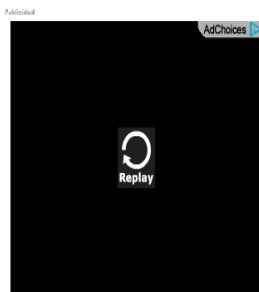
16.09.13 - 08:16 - SALUD REVISTA/ UGR | Granada

Comenta esta noticia |  7 |  5 |  |  139

★★★★★ 0 votos   



La melatonina se encuentra también en pequeñas cantidades en pequeñas frutas y verduras como la mostaza, las Bayas del Goji, las almendras y las pipas, entre otras.



OBESIDAD

## Expertos descubren que el consumo de melatonina ayuda a regular el aumento de peso

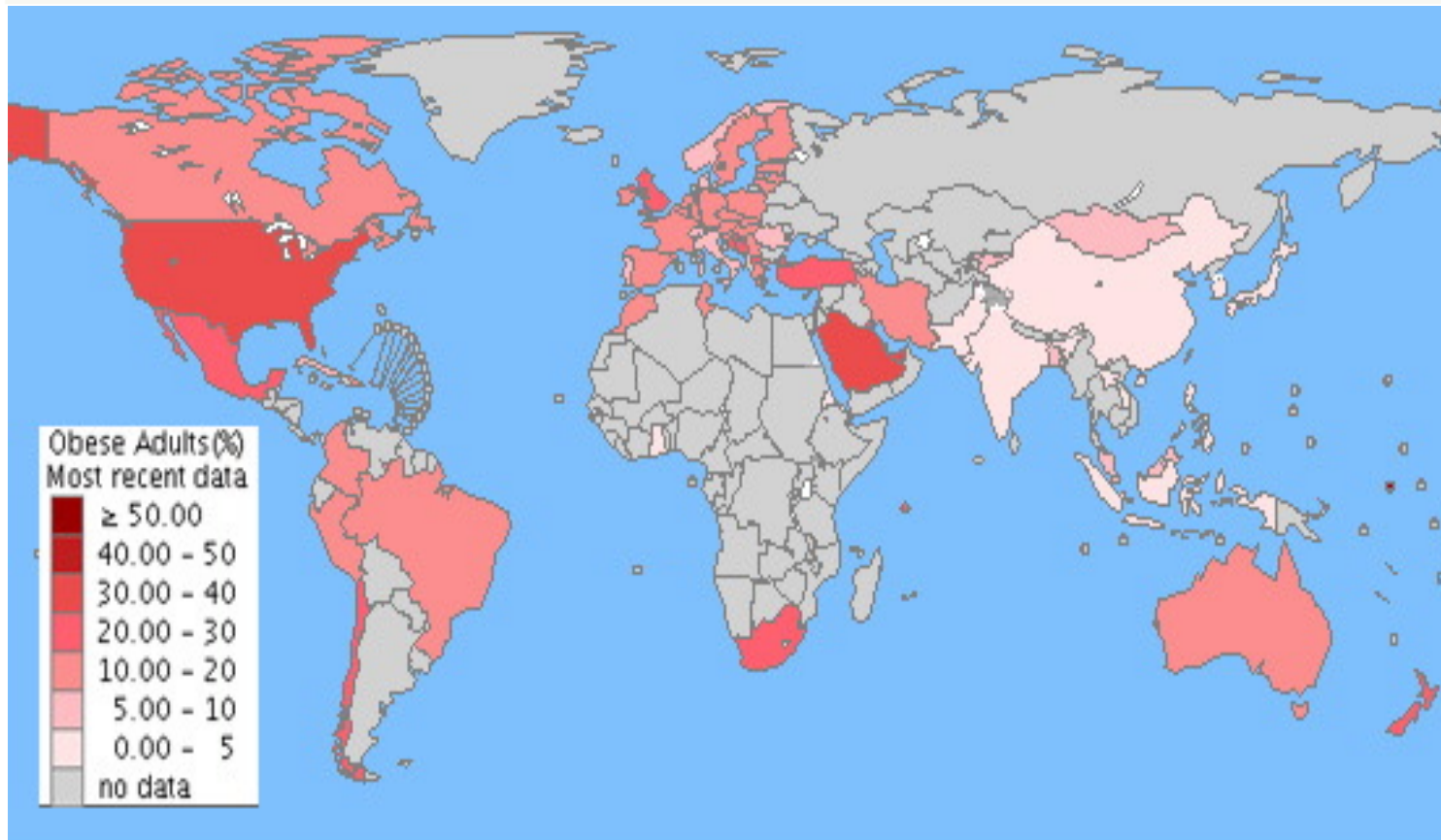
[lainformacion.com](http://lainformacion.com)

martes, 10/09/13 - 14:34

comentar [ 0 ]

Científicos españoles han descubierto que el consumo de melatonina ayuda a regular el aumento de peso porque estimula la aparición de 'grasa parda', un tipo de células grasas que quema las calorías en vivo en lugar de almacenarlas.

# Prevalencia global de la obesidad

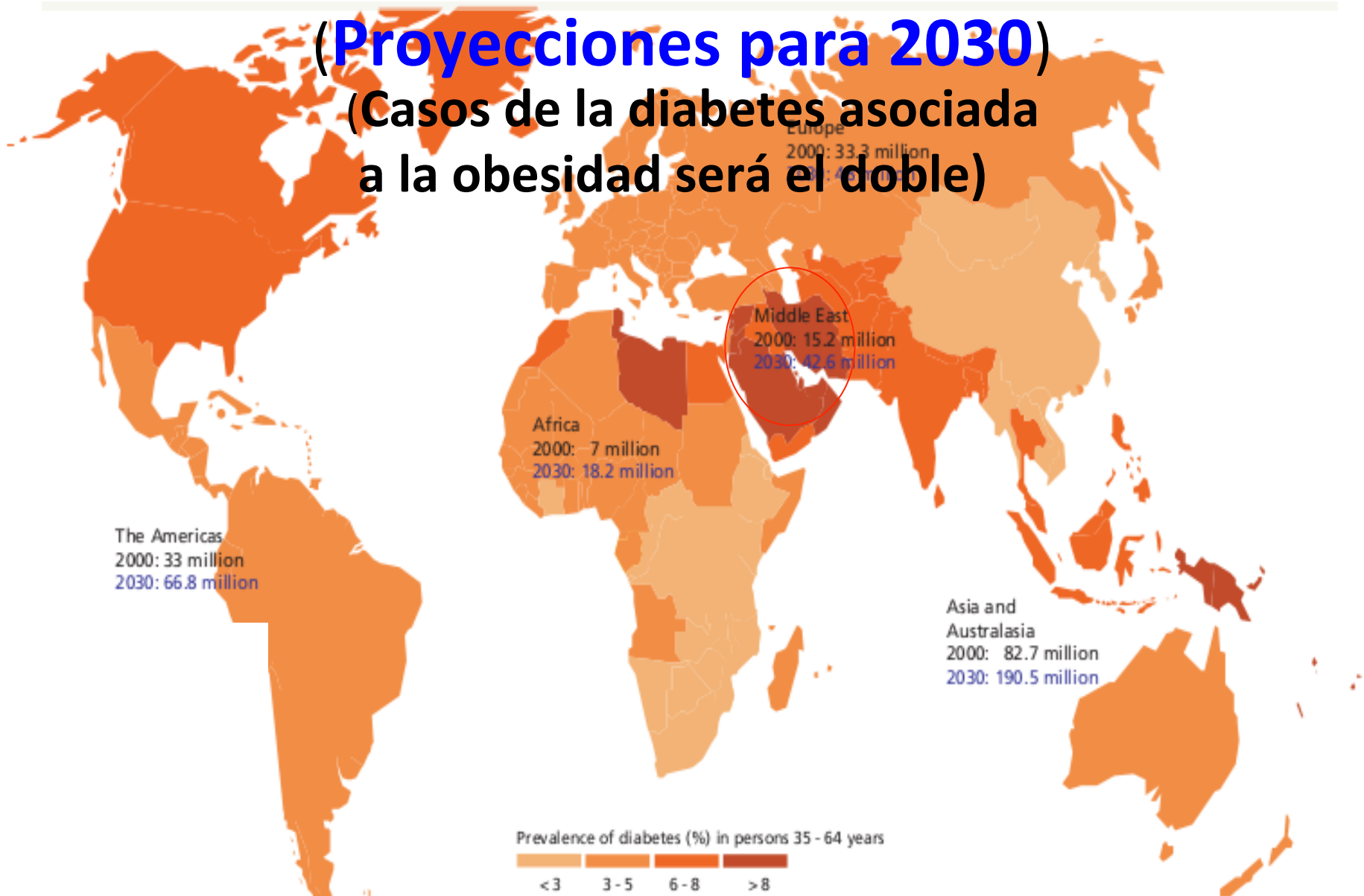


**Casi 50% de los adultos y más de 15% de los niños y adolescentes tienen sobrepeso (IMC  $\geq$  25) u obesidad (IMC  $\geq$  30)**

# Prevalencia global de la Diabetes Mellitus 2

(Proyecciones para 2030)

(Casos de la diabetes asociada a la obesidad será el doble)



# Prevalencia de obesidad en Andalucía (Población 2-24 años)

AÑO 2007



Plan Andaluz de Obesidad 2007-2013

# Causas de la alarmante prevalencia

---

- **Una mala adaptación del genoma humano a los recientes cambios del estilo de vida en la sociedad actual:**
  - Disponibilidad progresiva y sostenida de alimentos muy apetecibles (procesados) y de alto contenido calórico
  - Un estilo de vida cada vez más sedentario y con más estrés
  - Una excesiva exposición a la luz artificial (reduce la melatonina)

**Repetidos fracasos para modificar el estilo de vida y la dieta**

# “Estilo de vida mediterráneo”

---



El secano de La Gabia chica





# Una exposición global excesiva a la luz artificial durante la noche

---



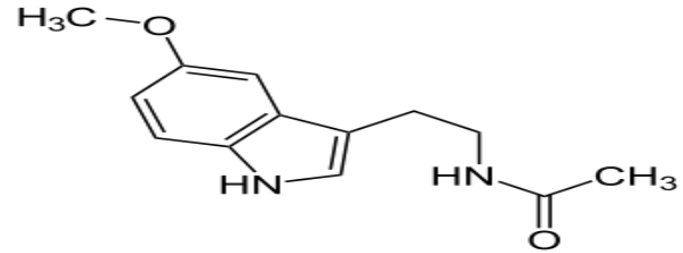
# ¿Por qué picotear por la noche es malo?

La alteración en el ritmo circadiano del cuerpo conduce a la diabetes



No sólo lo que come y cuánto come, sino **cuando usted come es muy importante**

# MELATONINA (MLT)



- **Compuesto natural**
- **Secretada durante la noche principalmente por glándula pineal**
- **Regula el ciclo circadiano de nuestro cuerpo**
- **Regula la obesidad en roedores sin reducir la ingesta de alimentos y la actividad física ⇒ **Propiedades termogénicas?****
- **Muestra efectos antidiabético y anti-hiperlipemiante**

# Agentes Anti-Oxidantes

## Endogenous Anti-Oxidants:

- Glutathione
- Catalase (cat)
- SuperOxide Dismutase (**SOD**)
- Glutathione peroxidase
- **Melatonin**

## Exogenous Anti-oxidants:

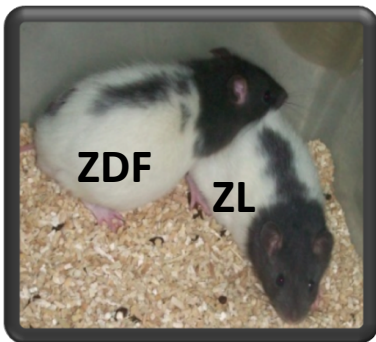
- Vitamins A, C, E
- Alpha-Lipoic Acid
- N-acetyl cysteine (cabbage)
- Polyphenols
  - Green Tea (camellia sinensis)
  - Olive Oil (Olea europaea)
- Proanthocyanidins:
  - Grapes “red wine” (Vitis vinifera)
  - Chocolate (Theobroma Cacao)
- Resveratrol (Japanese Knotweed)
- Maslinic acid (Olea europaea)
- Genipin (Gardenia jasminoides )
- **Melatonin**

# Material y métodos

Ratas jóvenes obesas-diabéticas (ZDF), un modelo genético del síndrome metabólico

6 week-old

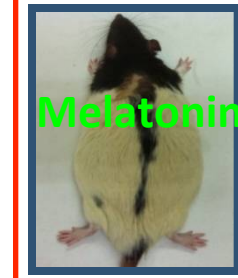
12 week-old



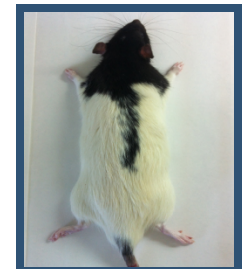
Agua en biberón  
Pienso

Melatonina  
(10 mg/kg/día)  
(6 semanas)  
Pienso

Obesas-  
diabéticas

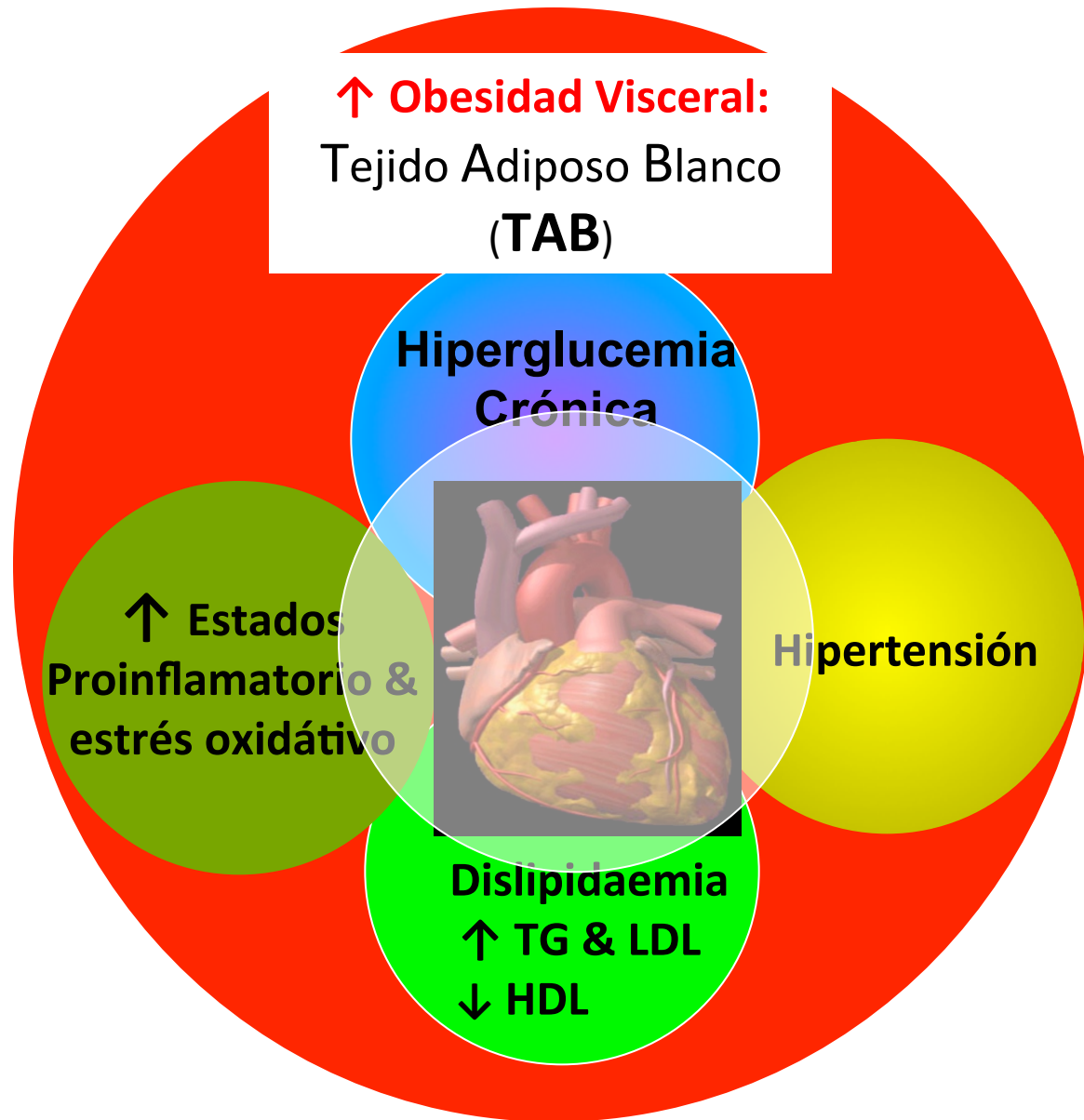


Flaca



Administración intermitente de melatonina

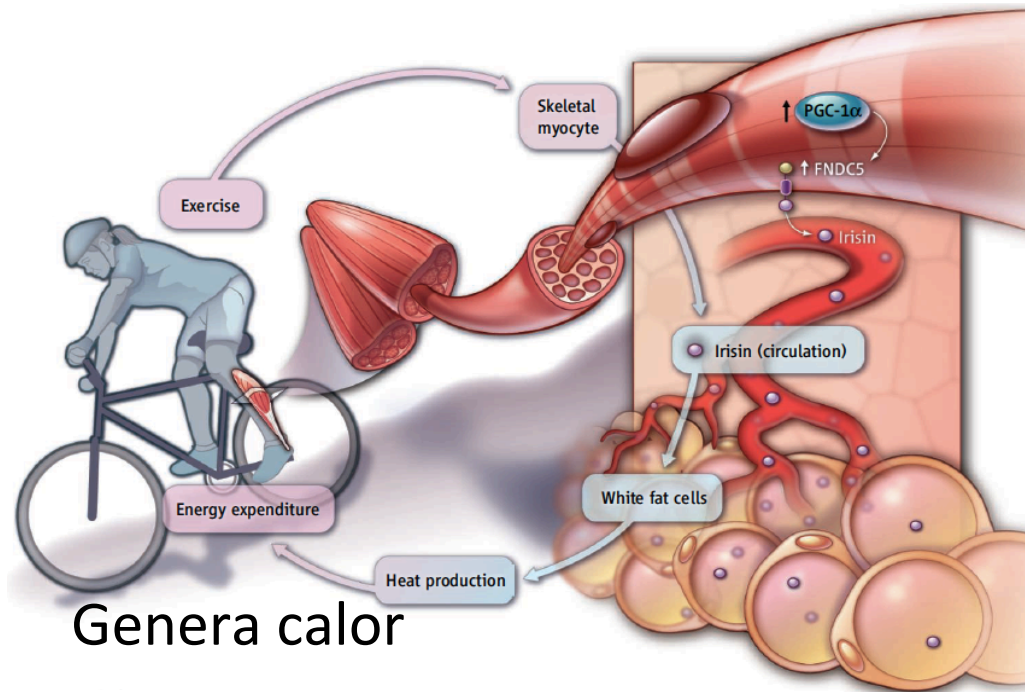
# Síndrome metabólico



# Melatonina limita la obesidad sin reducir la ingesta de alimentos

Groups	Peso final (g)	Ingesta total de alimentos (g/6 semanas)
Control	457 ± 9	1945 ± 119
Melatonin	403 ± 7 **	1945 ± 133

La irisina fue identificada como una hormona derivada de músculo que media brownish “pardeamiento” de grasa blanca en respuesta al ejercicio





# Melatonina no afecta a la irisina ni a la actividad locomotora de las ratas

Grupos	Irisina (ng/ml)	Actividad locomotora (Actividad física)	
		Horizontal (5 min)	Alzamiento (5 min)
Control	84 ± 3	38.5 ± 1.26	15.7 ± 1.25
Melatonina	107 ± 4	44.4 ± 1.25	15.5 ± 1.68

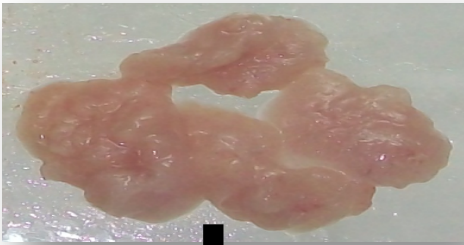
**ES LA MELATONINA UN  
AGENTE TERMOGÉNICO?**

# TEJIDOS ADIPOSOS: TERMOGENESIS EN MAMÍFEROS

**Blanco**  
(TAB)

**Beige or Brite**  
(Brown in white)

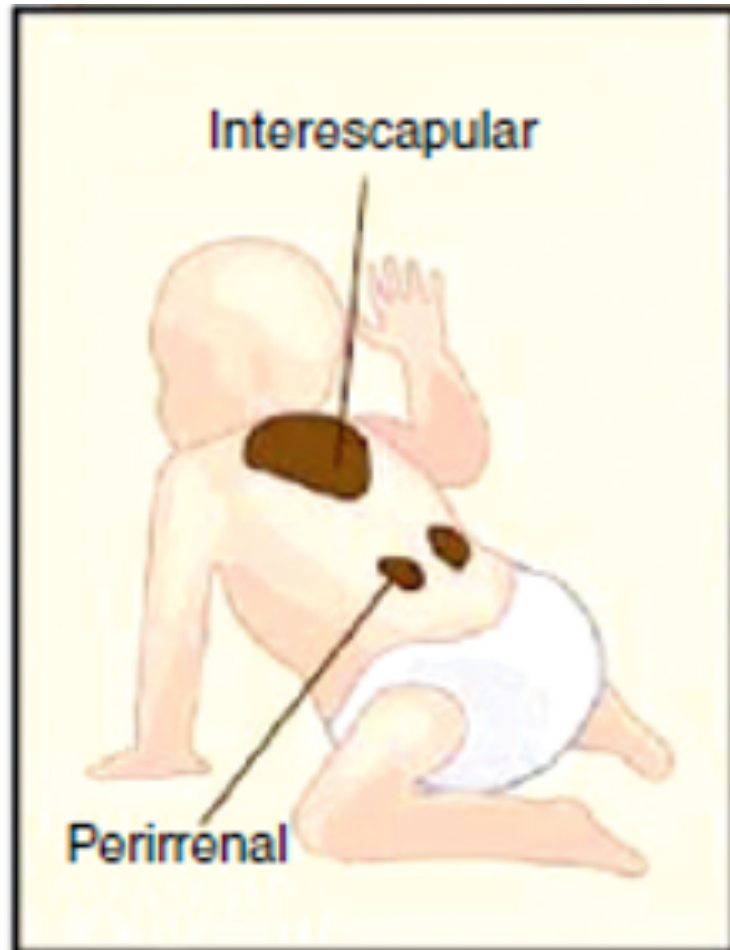
**Pardo**  
(Brown)



- Almacenador de triglicéridos
- ↑ riesgo metabólico

- Un gran número de mitocondrias
- Selectivamente expresan proteínas termogénicas (UCP1)
- Quemadoras de grandes cantidades de grasa para generar calor (**grasas termogénicas**)
- Potentes acciones contra la obesidad y la diabetes

# Tejido Adiposo Pardo



- Desparece con la edad
- **NO ES INDUCIBLE**

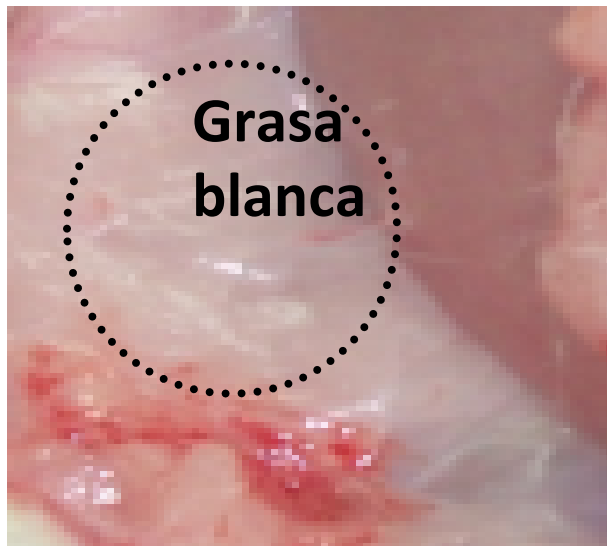
# Tejido Adiposo Beige

- **ES INDUCIBLE**, en el tejido adiposo blanco en animales y humanos
- **Estimulos fisiológicos**
  - Exposición al frío
  - Actividad Física
  - Melatonina
- **Su activación proporciona un objetivo terapéutico prometedor para el síndrome metabólico**

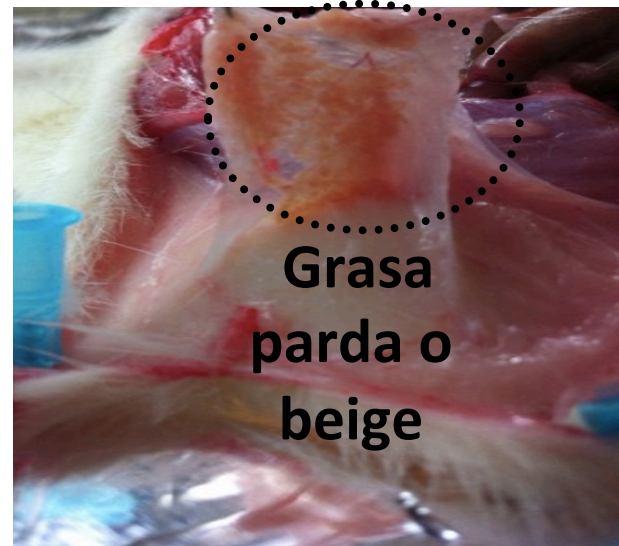
# Observación

Aspecto macroscópico de los depósitos de “grasa aspecto-marrón” en TAB subcutánea inguinal de las ratas obesas-diabéticas con melatonina

## Control



## Melatonina



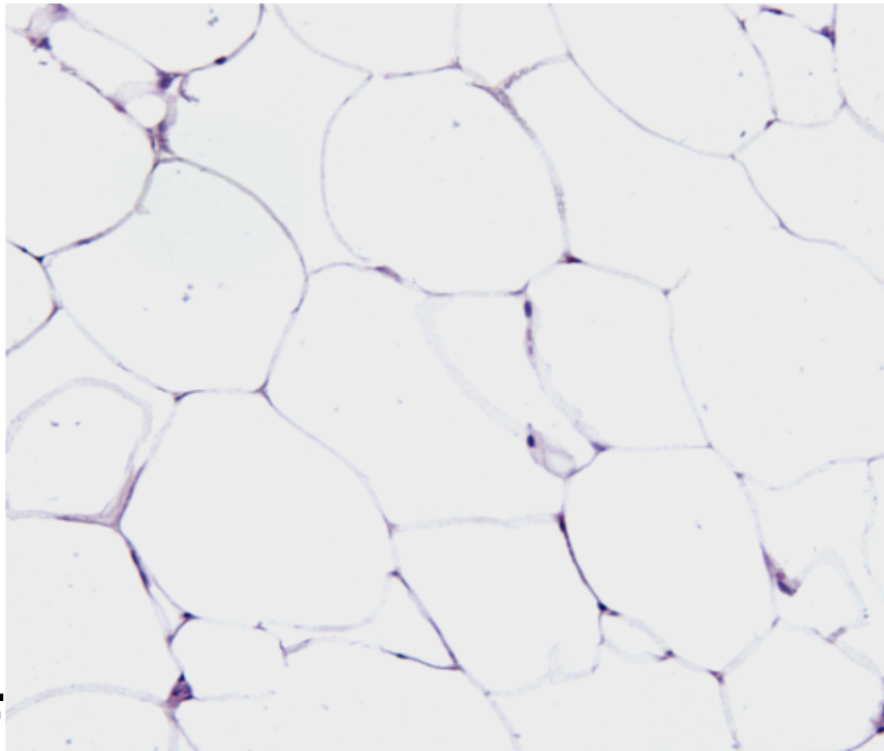
La identificación de **depósitos de grasa de color marrón** la “grasa parda” o Beige nos llevó a...

# **Efecto de la melatonina como “Inductor de grasa **parda** o **beige**”**

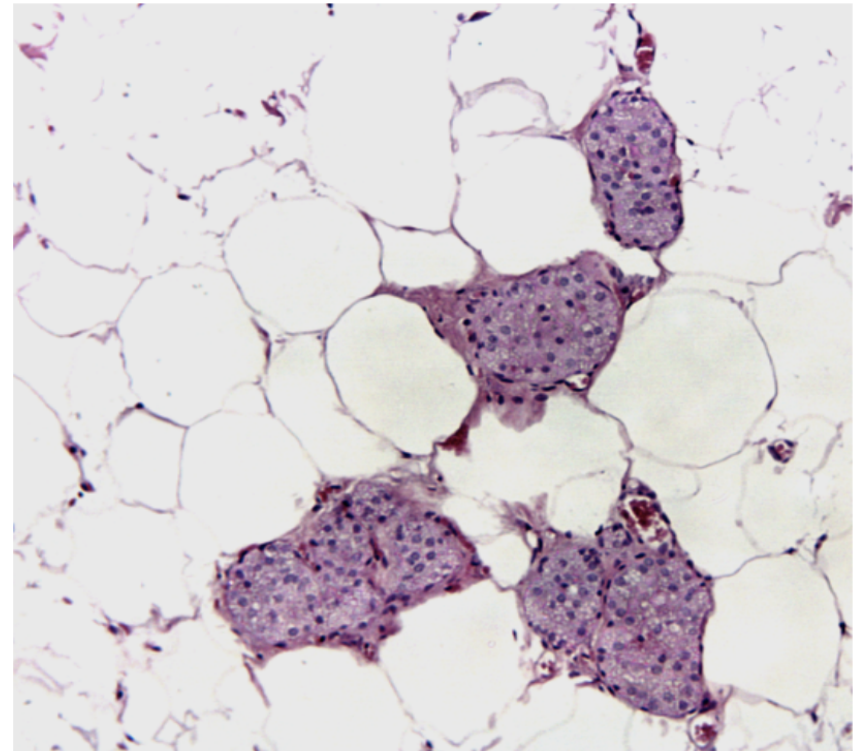
- **Microscopía**
- **Temperatura superficial de la piel**  
(su aumento se correlaciona con el grado de “pardeamiento” de la grasa subyacente)
- **Microscopía de fluorescencia**
- **Western Blot**
  - **Proteínas termogénicas**
    - UCP1
    - CITED1
    - PGC-1 $\alpha$

# Microscopía: la aparición de manchas de células parecidas al marrón, multiloculares en TAB

## Control



## Melatonina

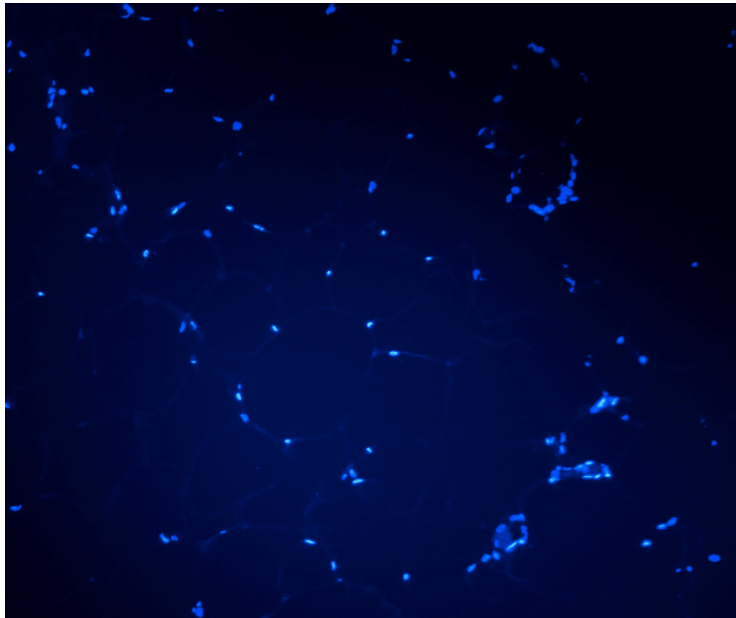


HE staining (100x)

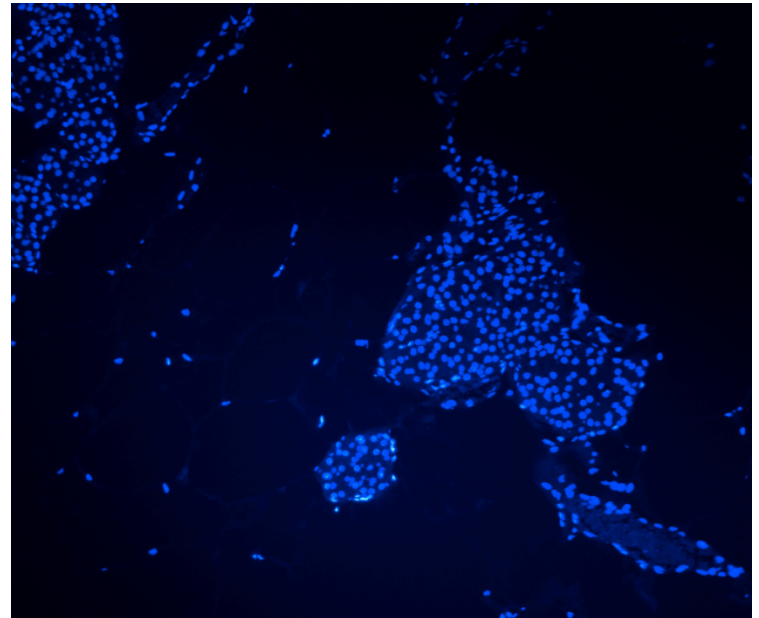


# MARCADOR ESPECÍFICO DE CÉLULAS (DAPI)

**Control**

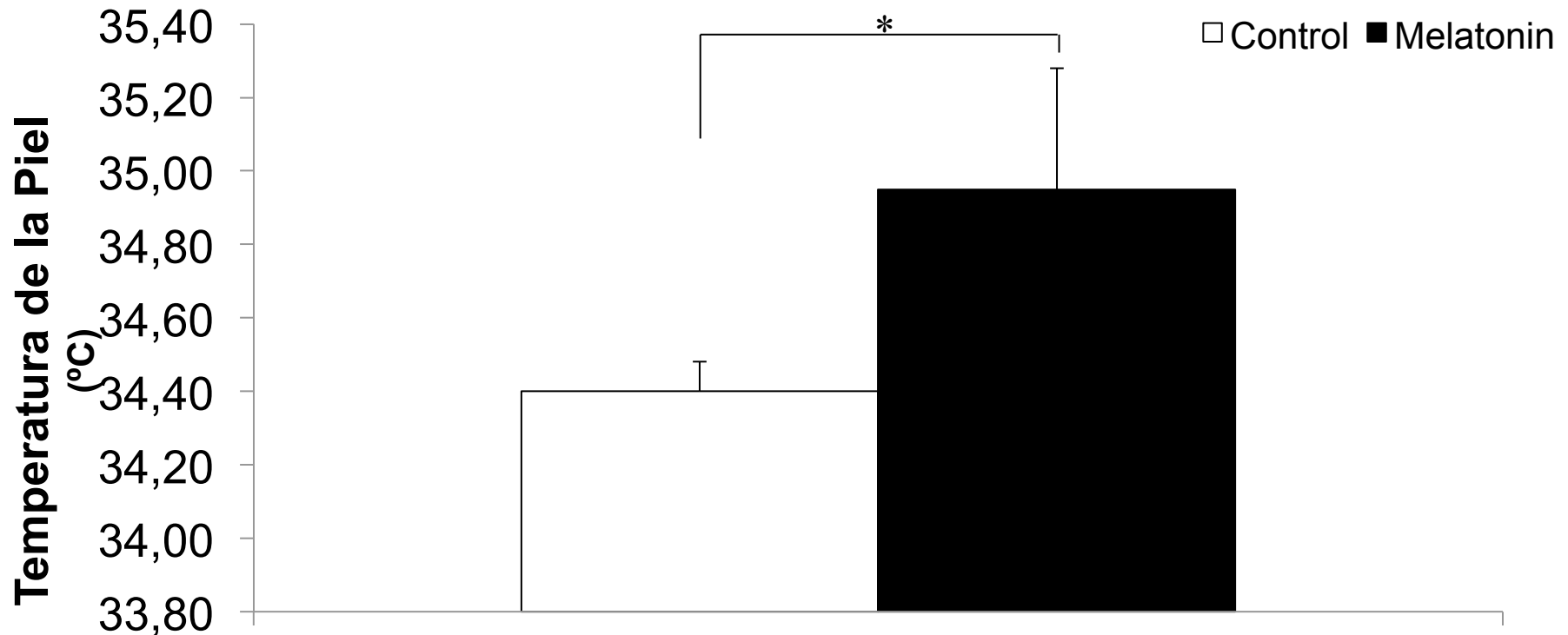
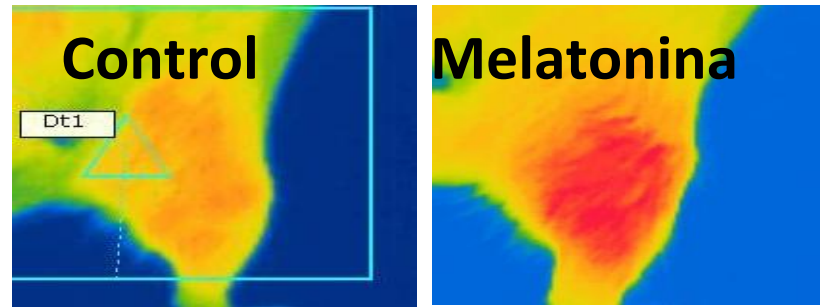


**Melatonina**



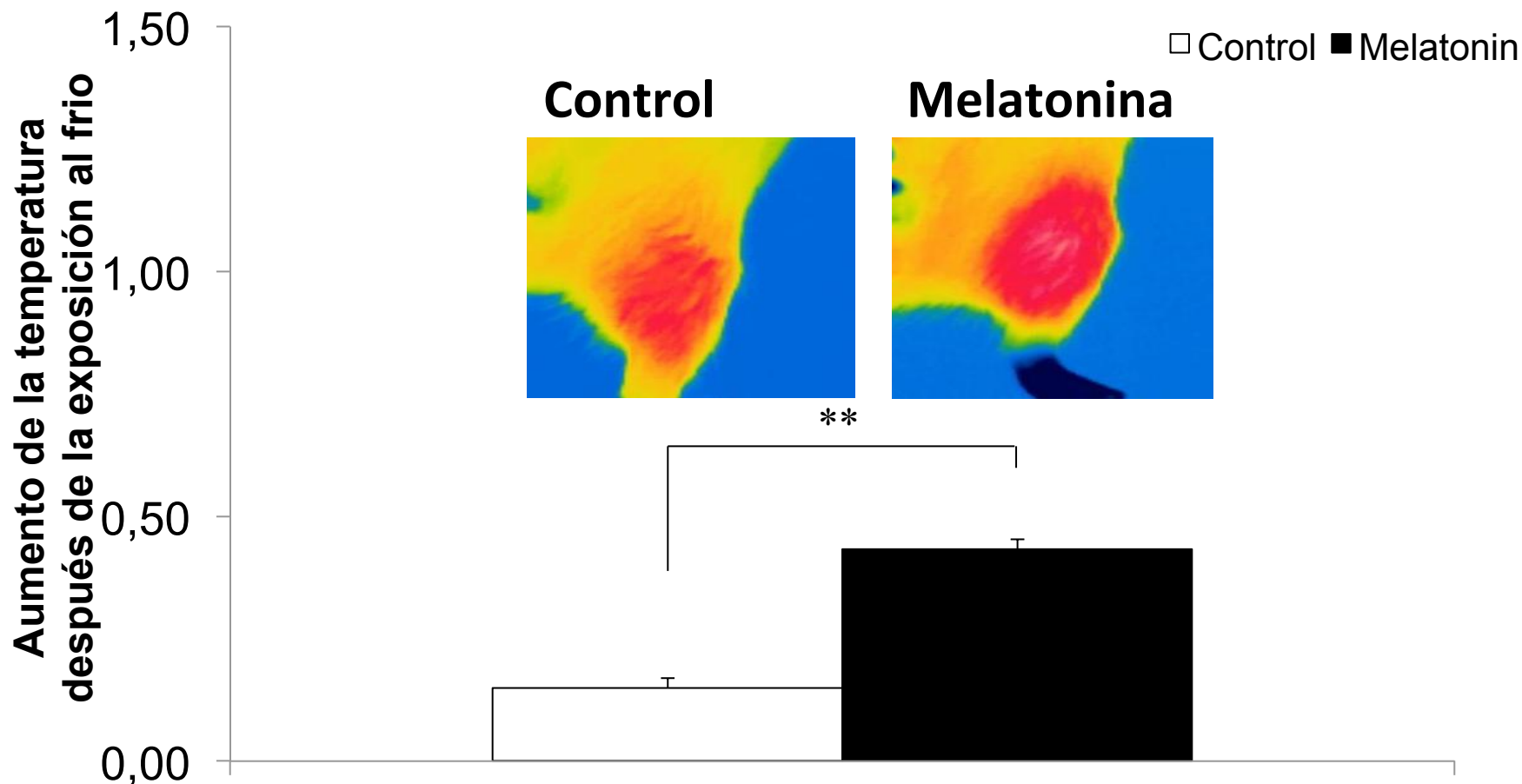
microscopía de fluorescencia

# Tratamiento con melatonina aumenta la temperatura basal de la piel de la área inguinal de ratas



# La melatonina sensibiliza la respuesta termogénica a la exposición al frío (4° C)

(potencia la temperatura de la piel inguinal)



# CONCLUSIÓN (1)

- El tratamiento crónico con melatonina en las ratas obesas -diabeticas zucker se comporta como un inductor de grasa con propiedad termogénica:
- **Aparece células multiloculares en el tejido blanco**
- **Elevando la temperatura inguinal de las ratas**
- **Potencia el efecto del frio**

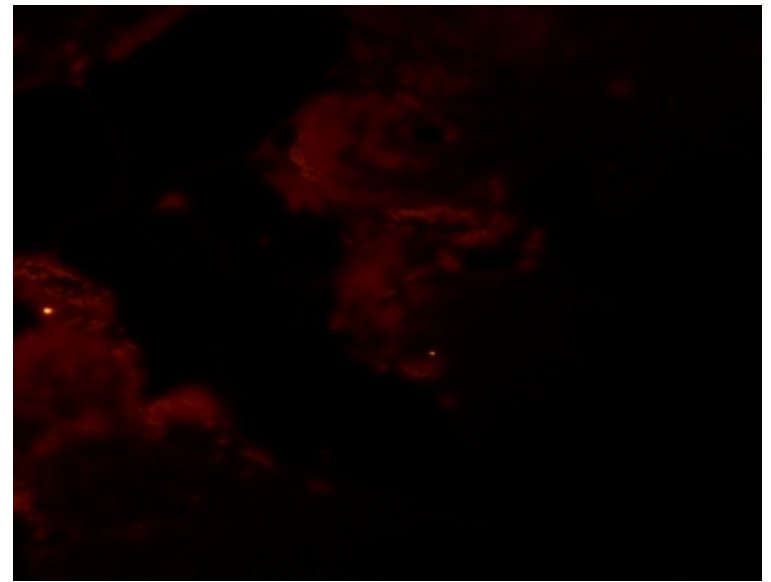
# EFFECTO TERMOGÉNICO DE LA MELATONINA: UCP1 MOLÉCULA TERMOGÉNICA

**Control**



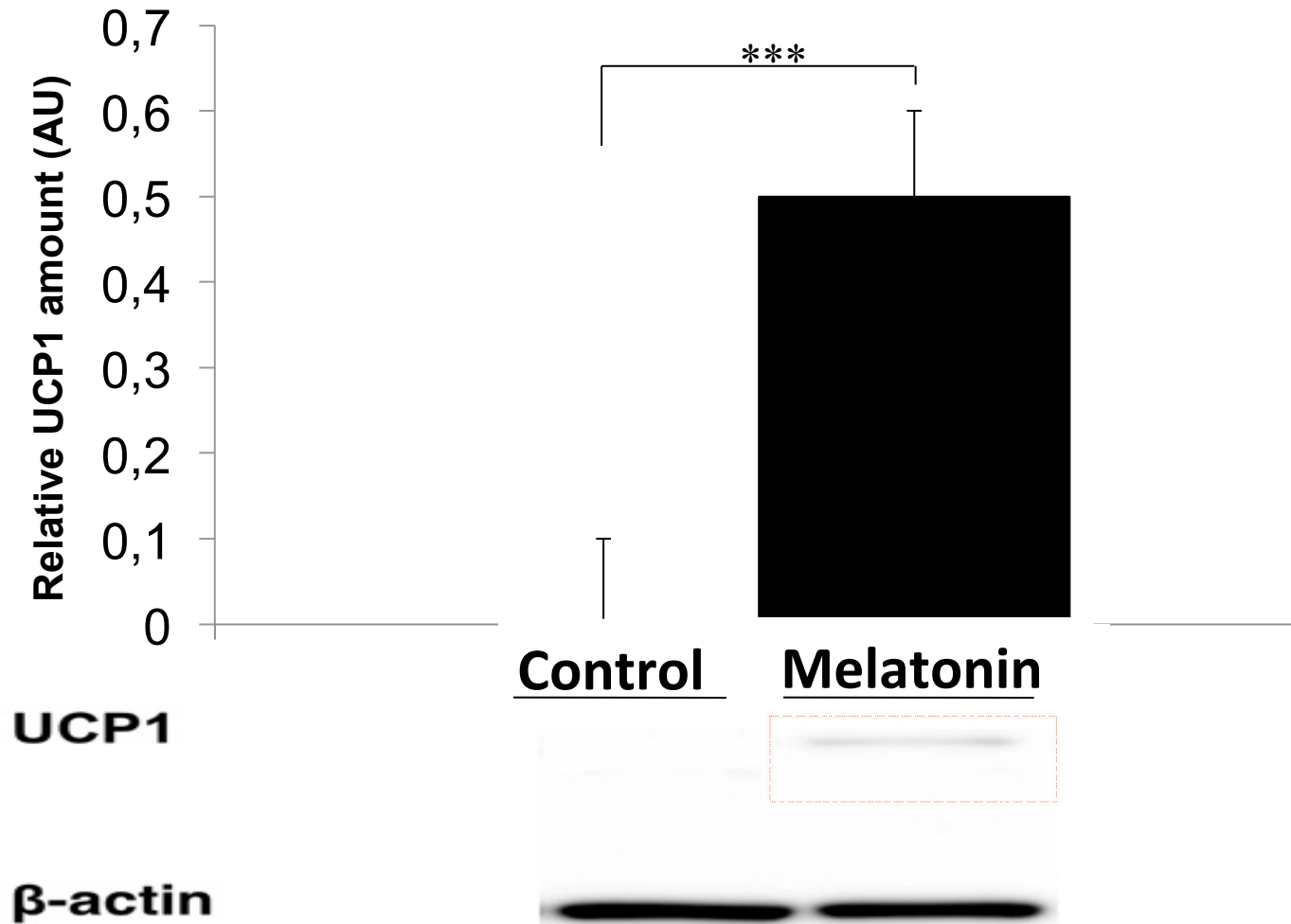
microscopía de fluorescencia

**Melatonina**



(Agil et al , Unpublish data)

# EFECTO TERMOGÉNICO DE LA MELATONINA: UCP 1



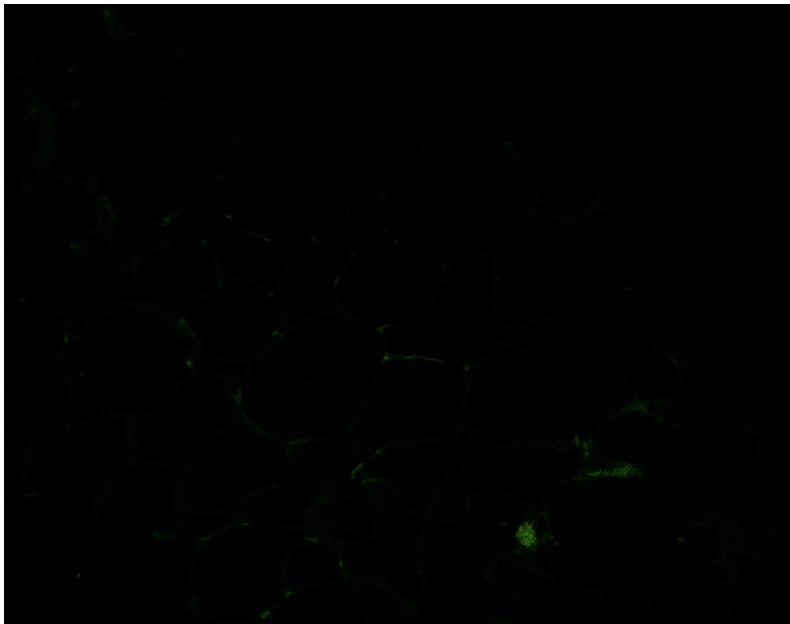
Western Blot

## CONCLUSIÓN (2)

- Induce claramente la expresión de:
  - UCP1 (termogenina)
- Pero.... es Parda o beige?

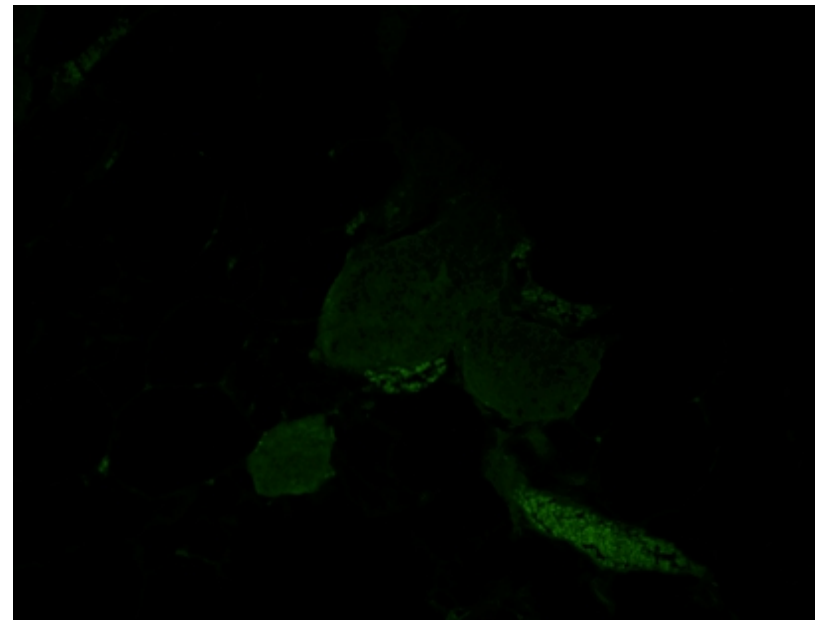
# MARCADOR ESPECIFICO DEL ADIPOCITO BEIGE (CITED1)

**Control**



Inmunocitoquímica

**Melatonina**

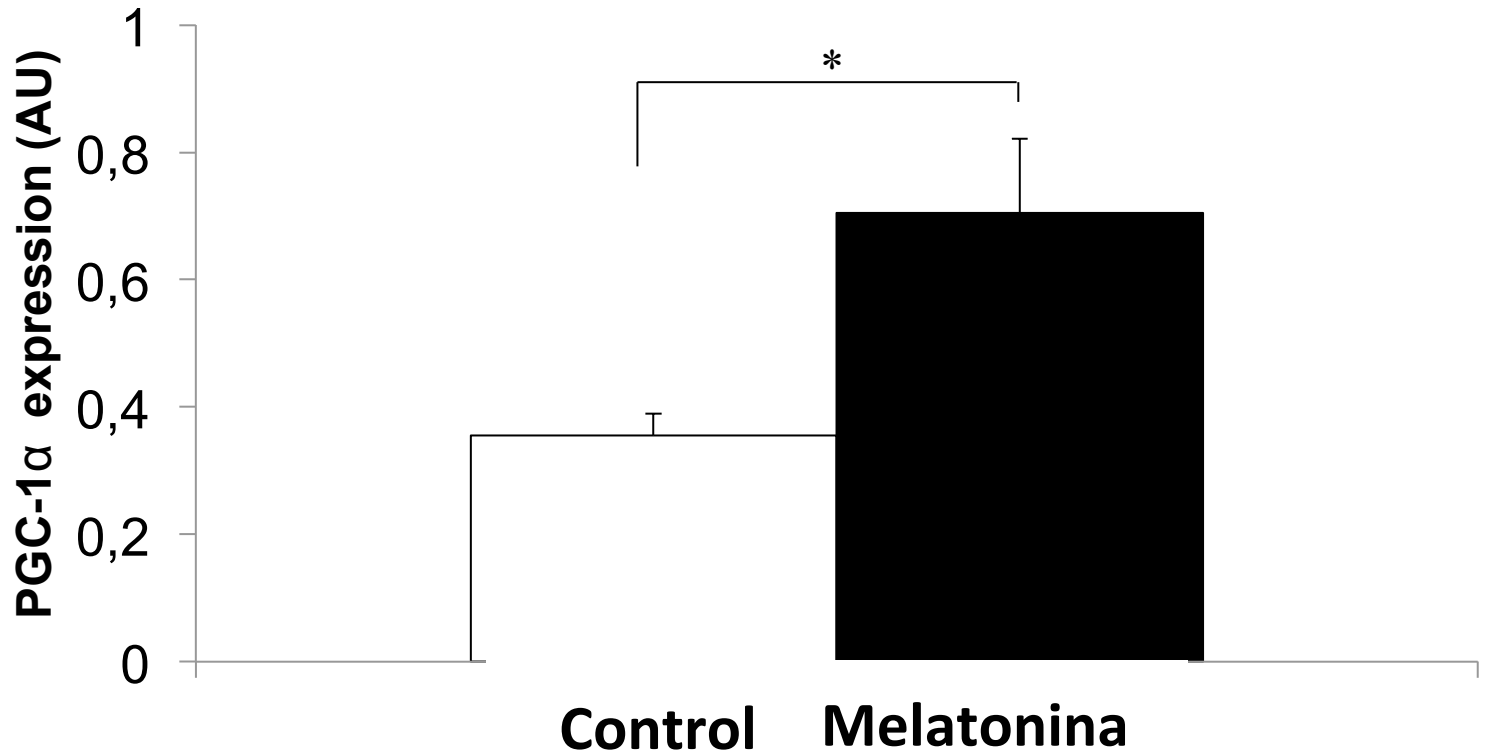




## CONCLUSIÓN (3)

- Induce la aparición de la expresión de:
  - CITED1
  - Y por lo tanto, es **BEIGE**

# EFFECTO TERMOGÉNICO DE LA MELATONINA: PGC-1 $\alpha$



**PGC-1 $\alpha$**

**$\beta$ -actin**

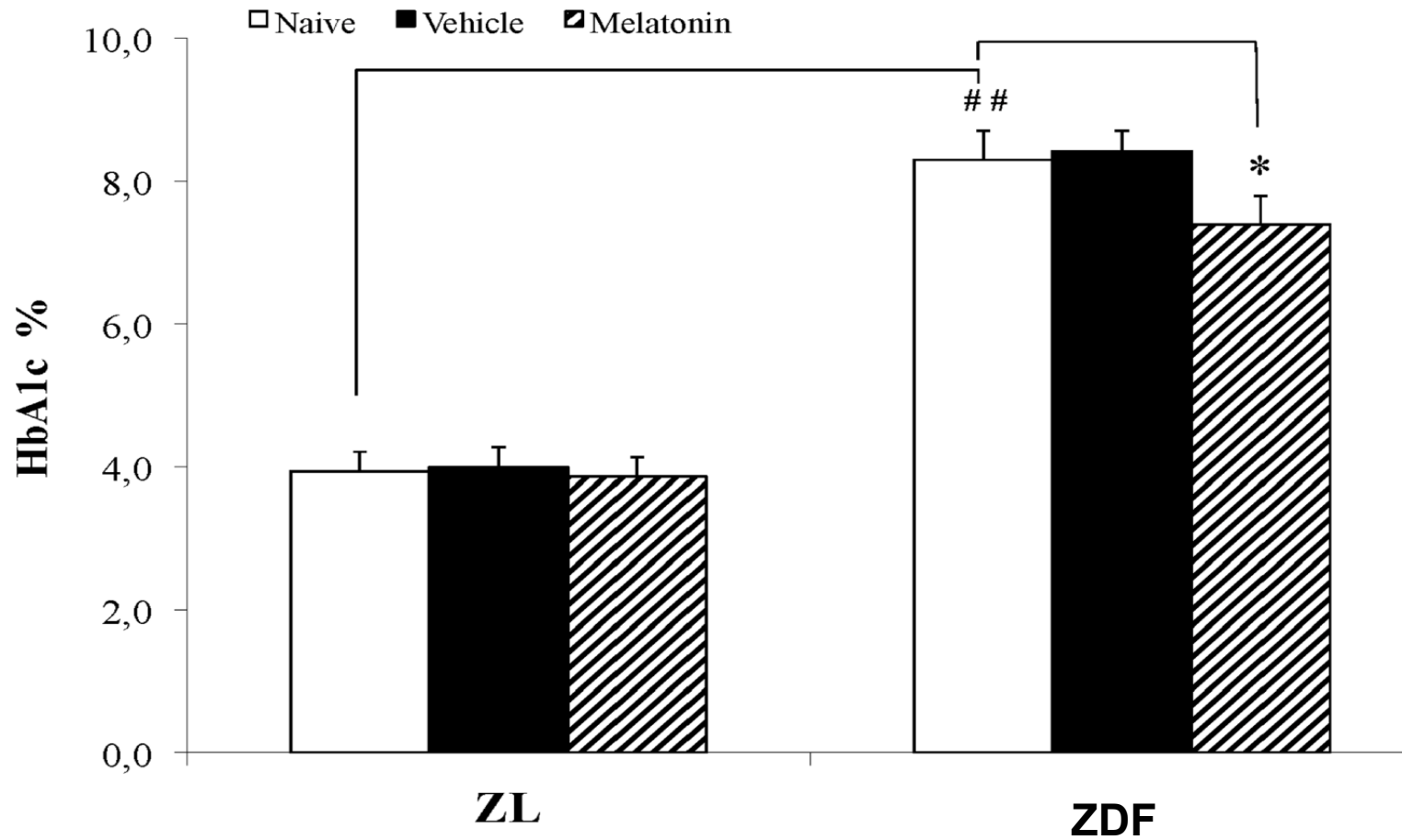
Western blot



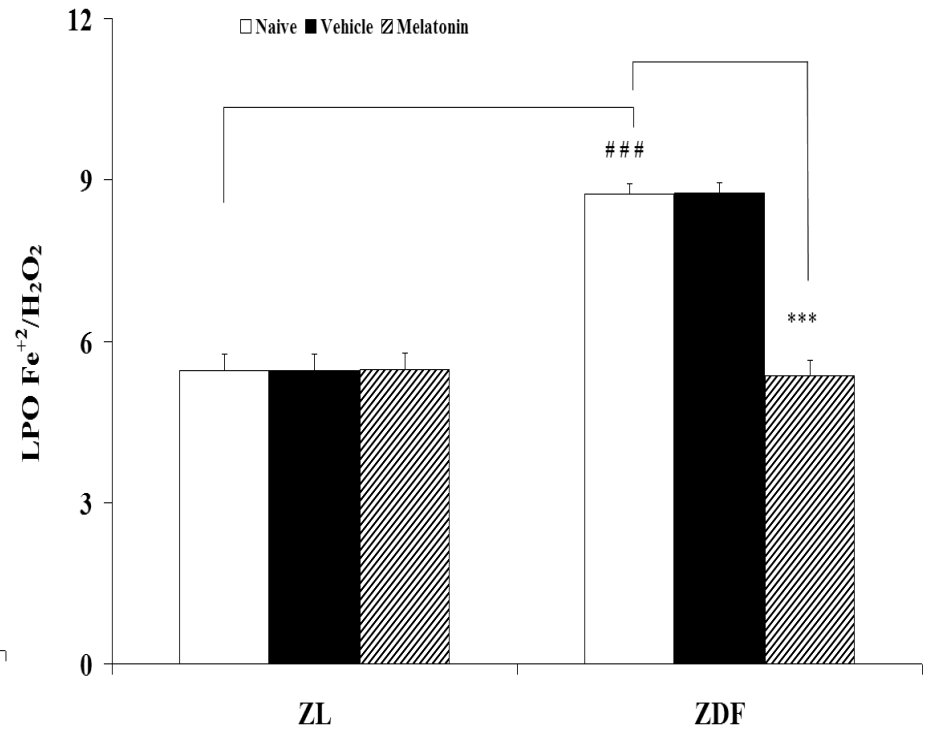
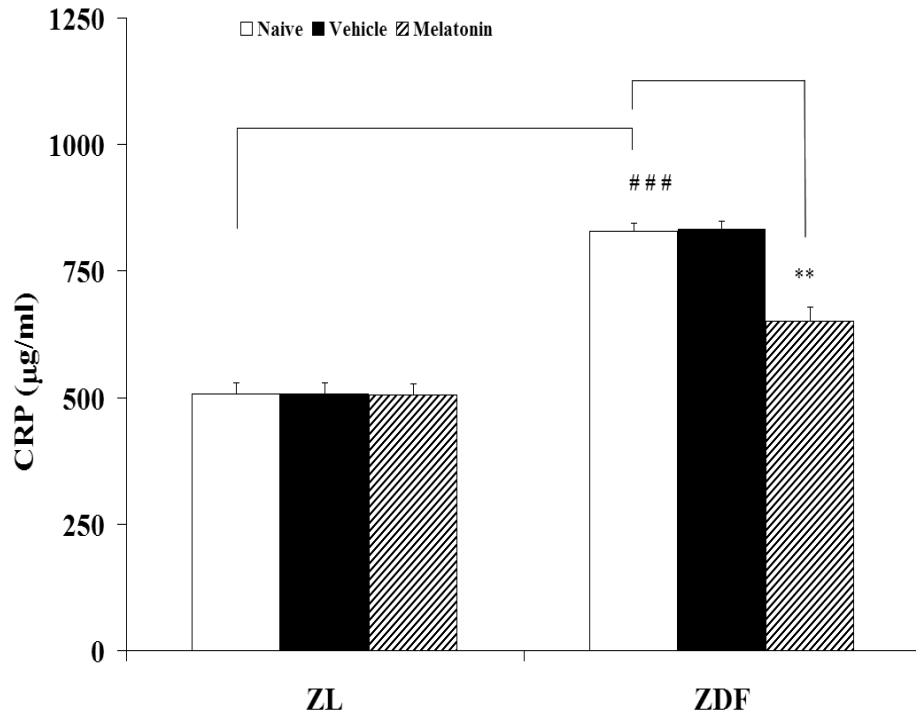
## CONCLUSIÓN (4)

- Se comporta como un inductor del beige en la grasa blanca a través de **un mecanismo nuclear ya que induce la expresión de:**
  - **PGC1- $\alpha$**

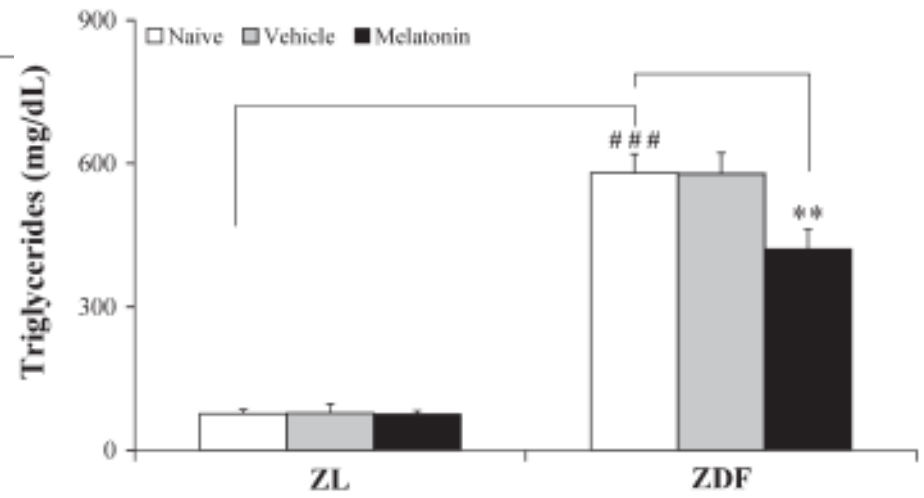
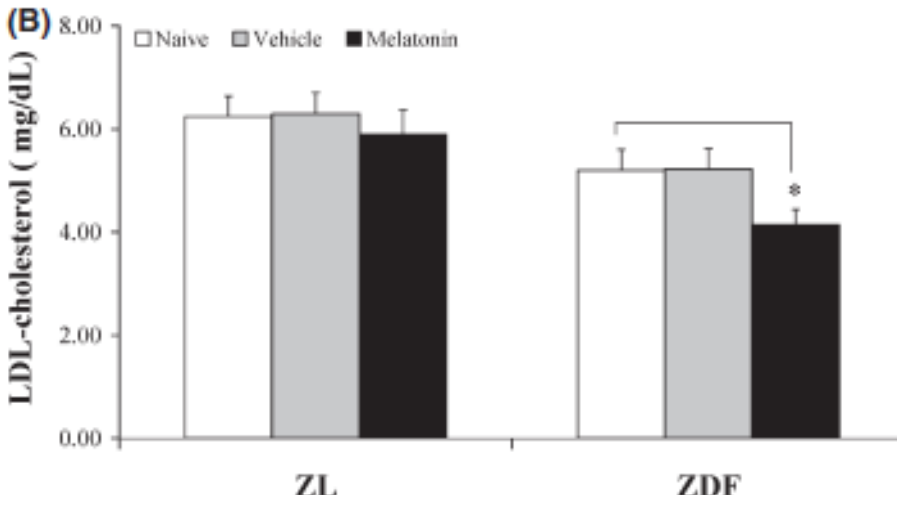
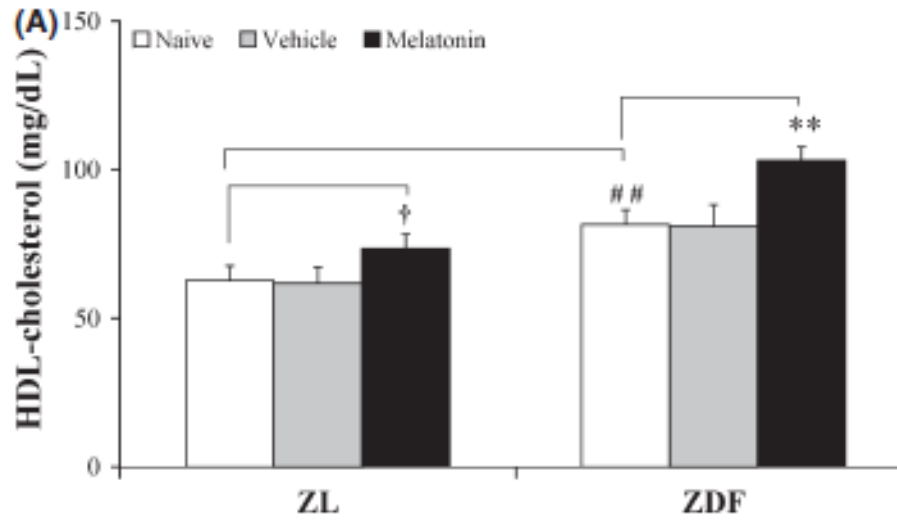
# EFEECTO ANTIDIABÉTICO DE LA MELATONINA



# EFEECTO ANTI-INFLAMATORIO Y ANTIOXIDANTE DE LA MELATONINA



# MEJORA EL PERFIL LIPÍDICO EN SANGRE



# **CONCLUSIONES FINALES (ZDF ratas)**

- **TIENE UN EFECTO ANTI-OBESIDAD**
  - **ACTIVANDO TERMOGÉNESIS**
  - **INDUCTOR DE LA GRASA BEIGE**
- **ACTÚA COMO UN AGENTE ANTI-DIABÉTICO**
  - **REDUCIENDO EL PESO**
  - **ACCIÓN ANTI-INFLAMATORIA Y ANTIOXIDANTE**
- **SE COMPORTA COMO UN AGENTE ANTI-HIPERLIPIDÉMICO**
  - **AUMENTANDO HDL**
  - **REDUCIENDO LDL & TG**

## **CONCLUSIÓN PRÁCTICA:** **(administración crónica de melatonina)**

- **Disminuye el incremento de peso al inducir la grasa beige**
- **Potencia el efecto termogénico del ejercicio y el frío**
- **Alto perfil de seguridad farmacológica**
- **Es una herramienta potencialmente útil bien sola o como terapia coadyuvante para la diabetes**



## Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats

**Abstract:** Melatonin limits obesity in rodents without affecting food intake and activity, suggesting a thermogenic effect. Identification of brown fat (*beige/brite*) in white adipose tissue (WAT) prompted us to investigate whether melatonin is a brown-fat inducer. We used Zucker diabetic fatty (ZDF) rats, a model of obesity-related type 2 diabetes and a strain in which melatonin reduces obesity and improves their metabolic profiles. At 5 wk of age, ZDF rats and lean littermates (ZL) were subdivided into two groups, each composed of four rats: control and those treated with oral melatonin in the drinking water (10 mg/kg/day) for 6 wk. Melatonin induced browning of

Aroa Jiménez-Aranda<sup>1,\*</sup>, Gomersindo Fernández-Vázquez<sup>2,\*</sup>, Daniel Campos<sup>1</sup>, Mohamed Tassi<sup>3</sup>, Lourdes Velasco-Peréz<sup>1</sup>, Dun-Xian Tan<sup>4</sup>, Russel J. Reiter<sup>4</sup> and Ahmad Agil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Neurosciences Institute (CIBN), School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain; <sup>2</sup>Service of Endocrinology, Caribs III

## Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats

**Abstract:** The study objective was to investigate the effects of melatonin on obesity and obesity-associated systolic hypertension and dyslipidemia in young male Zucker diabetic fatty (ZDF) rats, an experimental model of the metabolic syndrome. ZDF rats (n = 30) and lean littermates (ZL) (n = 30) were used. At 6 wk of age, both lean and fatty animals were subdivided into

Ahmad Agil<sup>1</sup>, Miguel Navarro-Alarcón<sup>2</sup>, Rosario Ruiz<sup>3</sup>, Sawzan Abuhamad<sup>4</sup>, Mohamad-Yehia El-Mir<sup>5</sup> and Gomersindo Fernández Vázquez<sup>6</sup>



Basic nutritional investigation

Antioxidant activity of melatonin in diabetes in relation to the regulation and levels of plasma Cu, Zn, Fe, Mn, and Se in Zucker diabetic fatty rats

Miguel Navarro-Alarcon Ph.D.<sup>a,\*</sup>, Francisco J. Ruiz-Ojeda Ph.D. Student<sup>a</sup>, Rosa M. Blanca-Herrera Ph.D.<sup>a</sup>, Ahmad Agil Ph.D.<sup>b,\*</sup>

## Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats

**Abstract:** The aim of this study was to investigate the effects of melatonin on glucose homeostasis in young male Zucker diabetic fatty (ZDF) rats, an experimental model of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM). ZDF rats (n = 30) and lean littermates (ZL) (n = 30) were used.

Ahmad Agil<sup>1</sup>, Isaac Rosado<sup>1</sup>, Rosario Ruiz<sup>2</sup>, Adriana Figueroa<sup>1</sup>, Nourahouda Zen<sup>1</sup> and Gomersindo Fernández-Vázquez<sup>3</sup>

## Food & Function

### PAPER

## Melatonin administration in diabetes: regulation of plasma Cr, V, and Mg in young male Zucker diabetic fatty rats

Cite this: *Food Funct.*, 2014, 5, 512

Miguel Navarro-Alarcon,<sup>a,\*</sup> Francisco J. Ruiz-Ojeda,<sup>a</sup> Rosa M. Blanca-Herrera,<sup>a</sup> Abdullah Kaki,<sup>b</sup> Abdu Adem<sup>c</sup> and Ahmad Agil<sup>\*d</sup>



## Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats

**Abstract:** The aim of this study was to investigate the effects of melatonin on low-grade inflammation and oxidative stress in young male Zucker diabetic fatty (ZDF) rats, an experimental model of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM). ZDF rats (n = 30) and lean littermates (ZL) (n = 30) were used. At 6 wk of age, both lean and fatty animals were

Ahmad Agil<sup>1</sup>, Russel J. Reiter<sup>2</sup>, Aroa Jiménez-Aranda<sup>1</sup>, Ruth Ibán-Arias<sup>1</sup>, Miguel Navarro-Alarcón<sup>3</sup>, Juan Antonio Marchal<sup>4</sup>, Abdu Adem<sup>5</sup>, Gomersindo Fernández-Vázquez<sup>6</sup>

# **FUTURAS DIRECCIONES**

---

- **IR PROFUNDIZANDO CON LA INVESTIGACIÓN EN RATAS ZDF:**
  - **MECANISMOS MOLECULARES COMO INDUCIR LA GRASA BEIGE**
  - **ACLARAR FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA DE LA MELATONINA**
- **DEMOSTRAR EL CONCEPTO EN HUMANO:**
  - **REALIZAR ENSAYOS CLÍNICOS: FASE 1, EN OBESOS Y EN DM2**

# GRACIAS POR SU ATENCIÓN

Centro de investigación Biomédica, Dept Farmacología e Inst Neurociencias  
**Universidad de Granada. España (grupo CTS – 109, liderada por Dr Baeyens)**



Servicio de Endocrinología, Hospital Carlos III , Madrid, España

Depto. de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada de Granada,  
España

Department of Pharmacology, University of United Arab Emirates, UAE

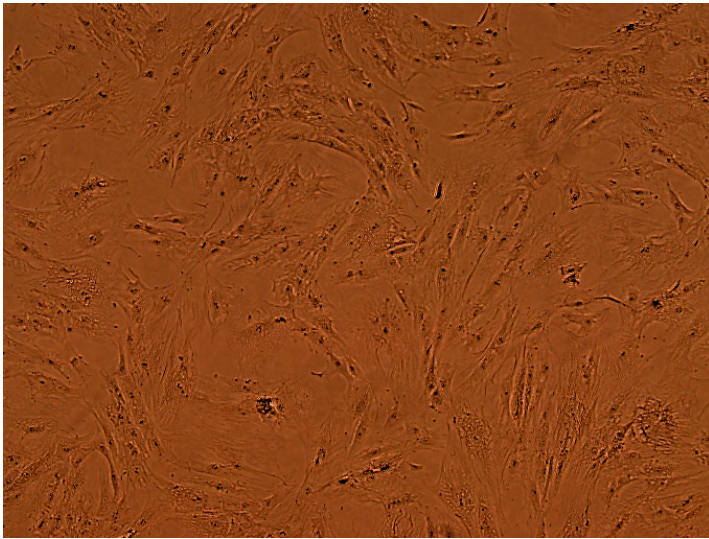
Department of Cellular & Structural Biology, University of Texas Health  
Science. USA

# FUTURE DIRECTIONS

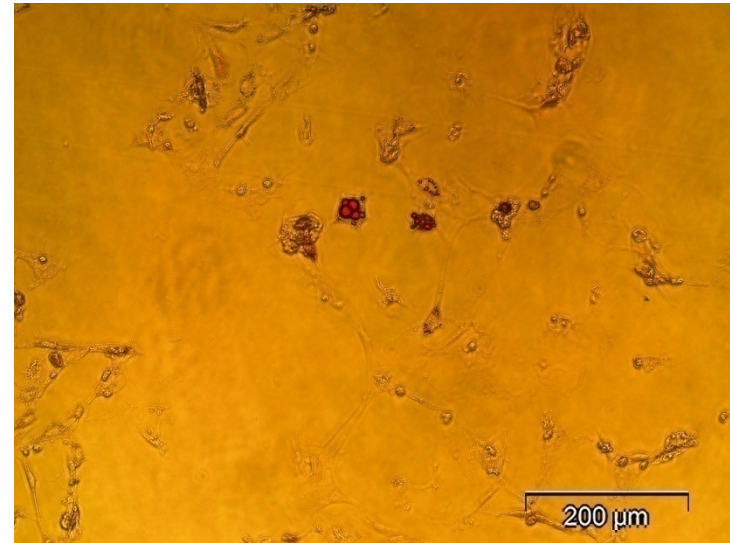
---

- **GO IN DEPTH WITH RESEARCH IN ZDF RATS**
  - MOLECULAR MECHANISMS AS A BROWN FAT INDUCER
  - CLARIFY PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETICS OF MELATONIN
- **PROOF THE CONCEPT IN HUMANS**
  - CONDUCTING PHASE 1 TRIALS IN OBESE AND T2DM PATIENTS

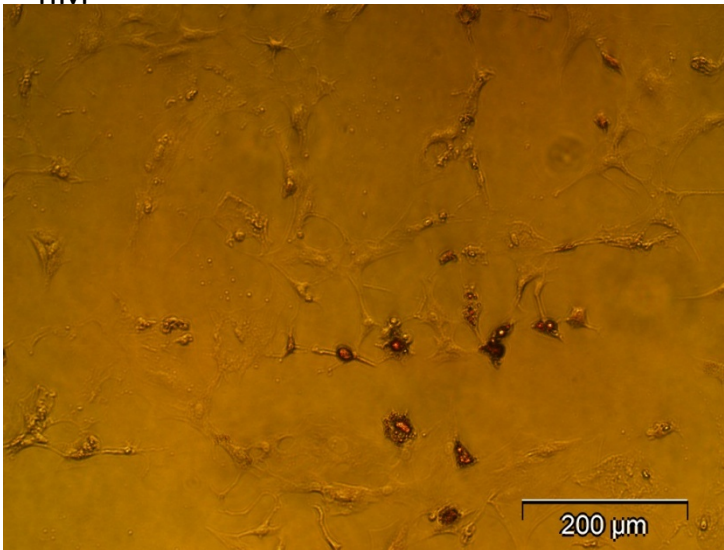
1. White MSC



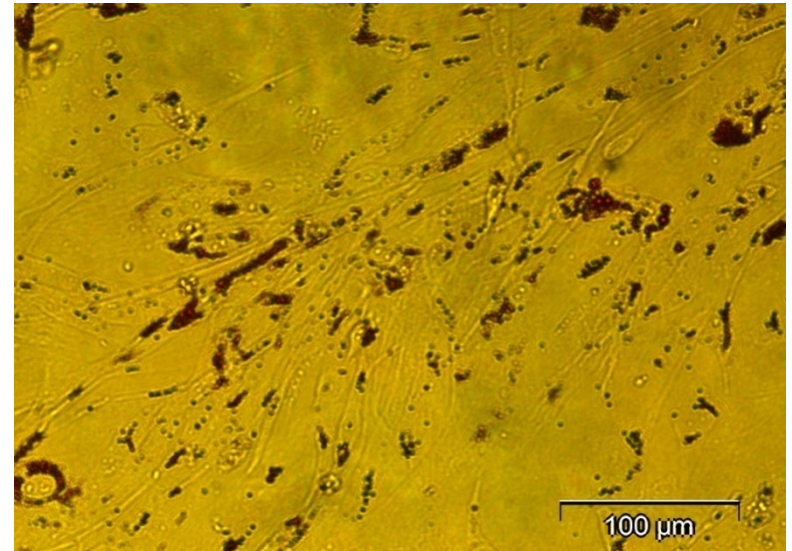
2-White Adipocyte (d12)



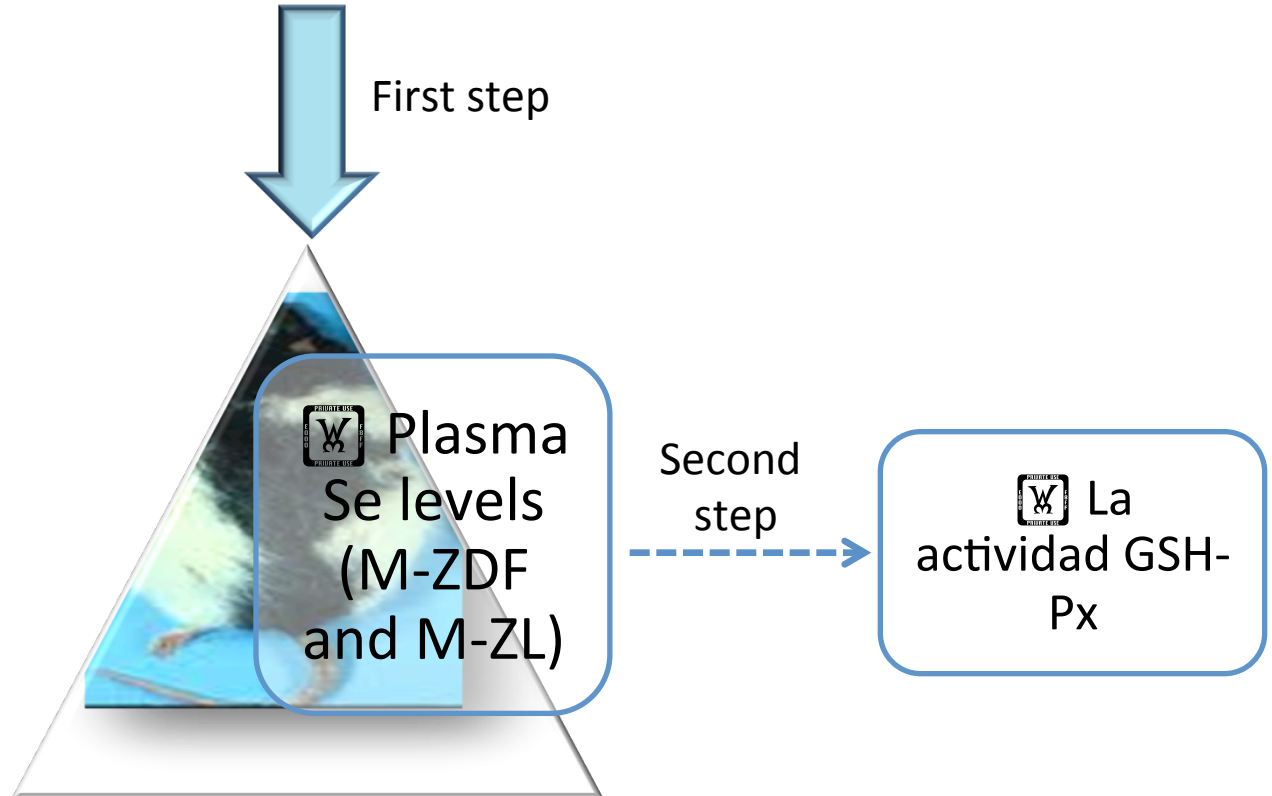
3- White Adipocyte (d12)+ Melatonin 50 nM



4-Brown Adipocyte (d12) control positive

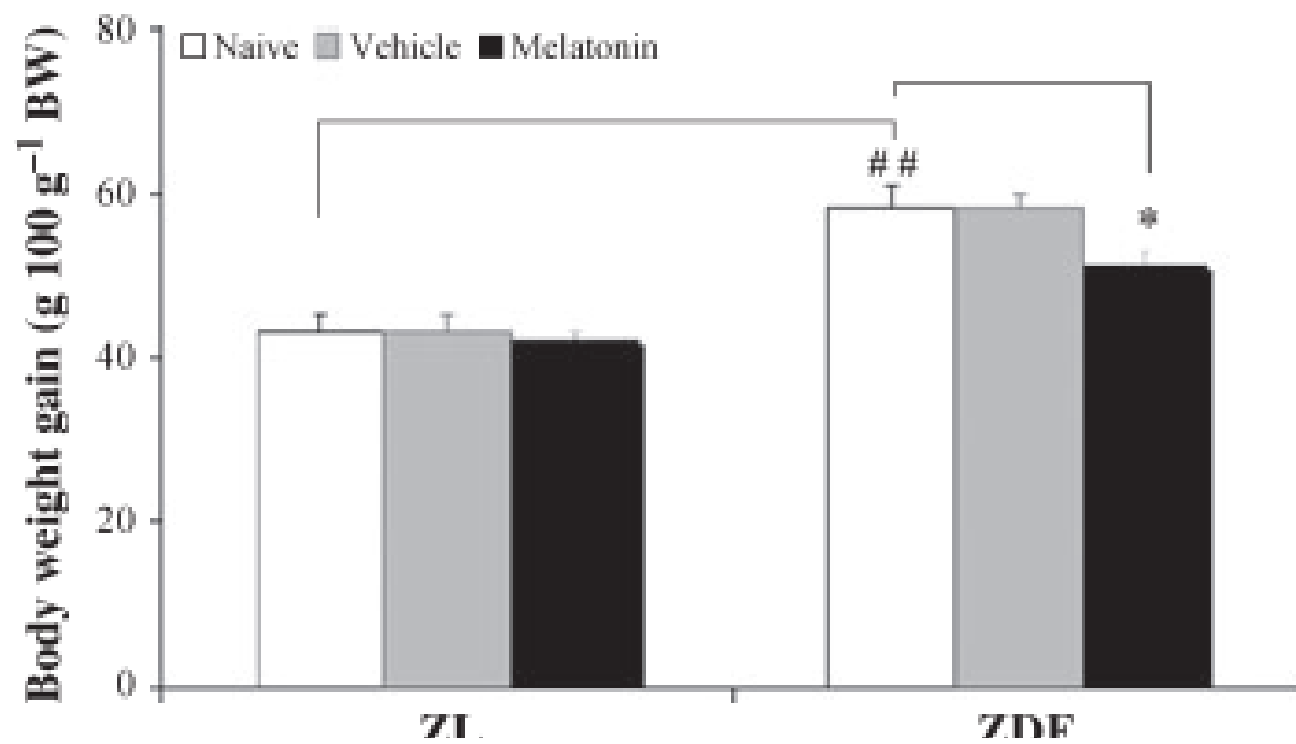


# MELATONINA COMO ANTIOXIDANT

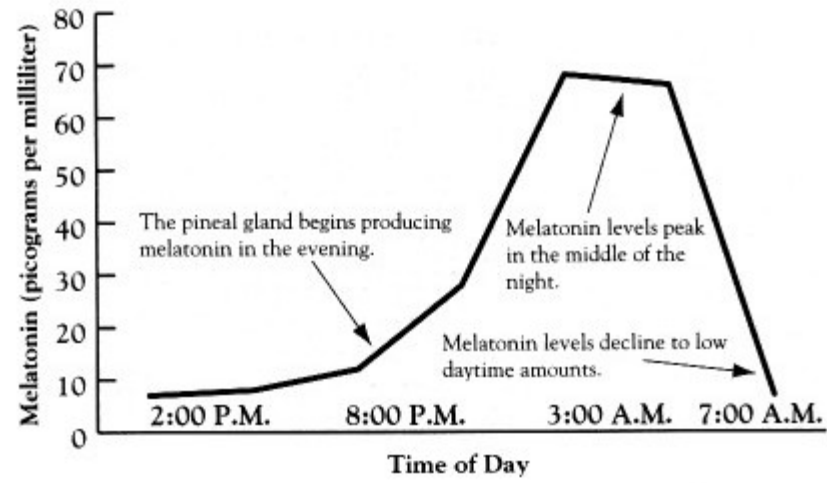


# EFEECTO ANTIDIABÉTICO DE LA MELATONINA



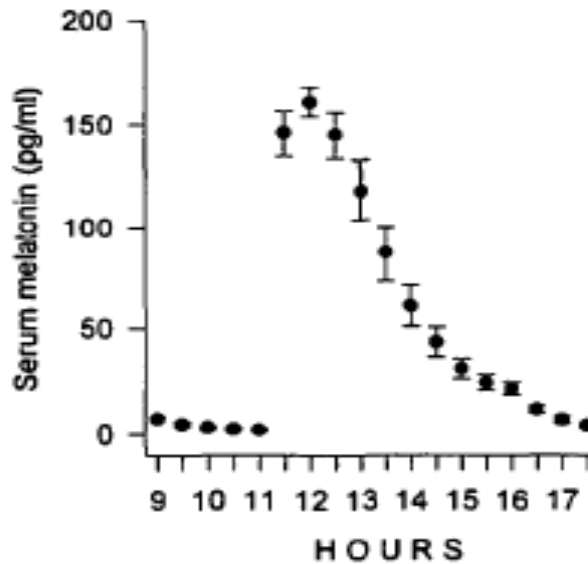




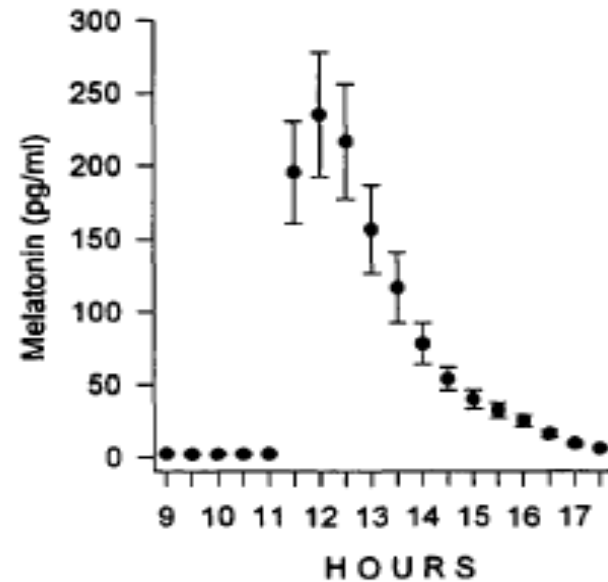


# Endogenous MLT serum levels lower in elderly adults Vs younger

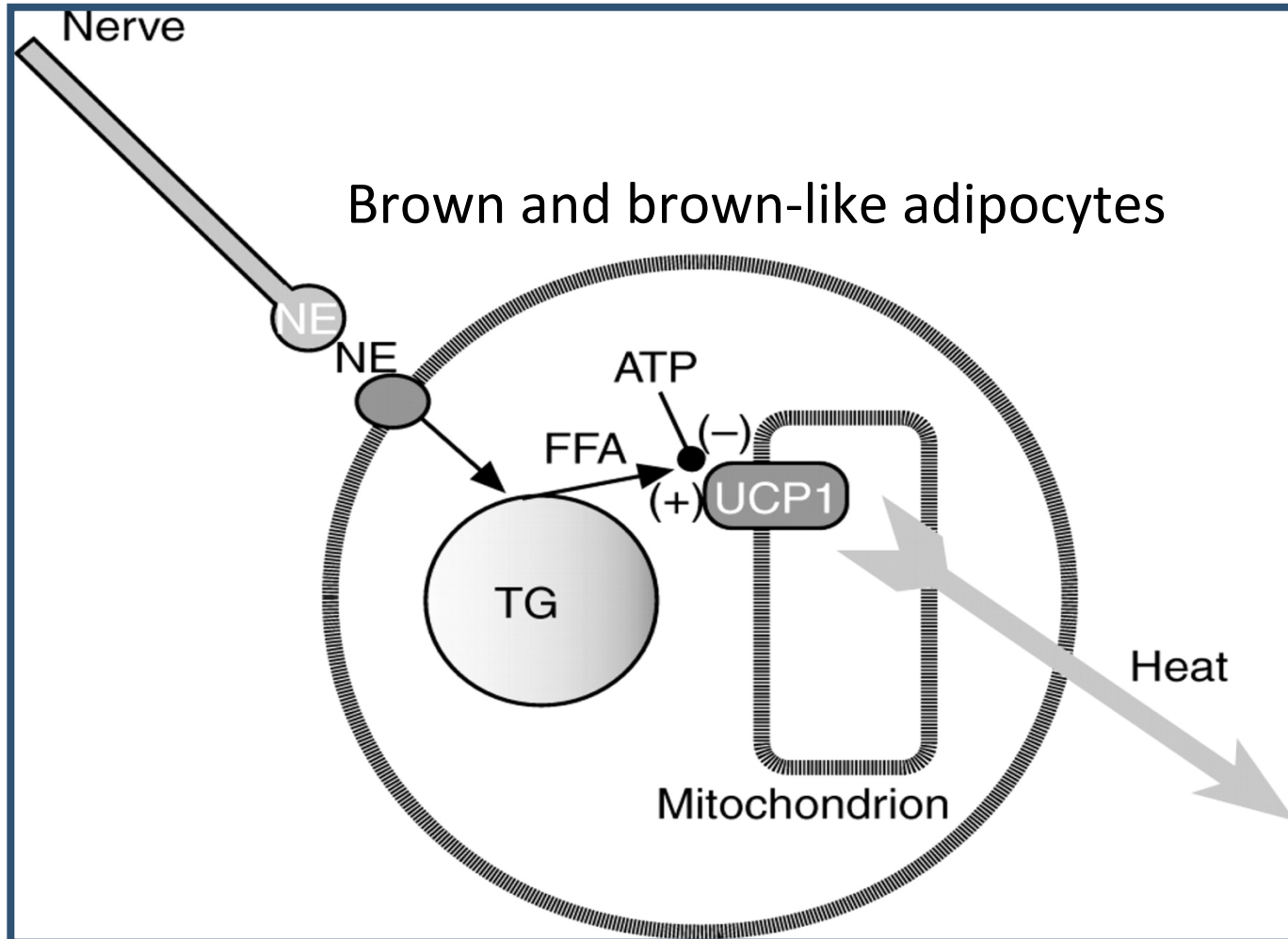
Elderly adults



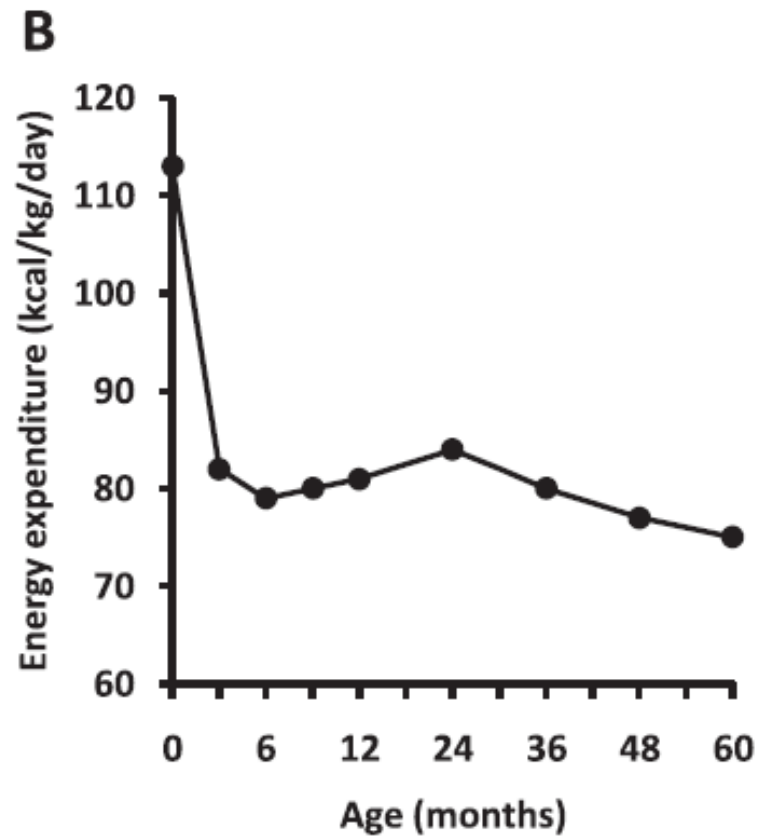
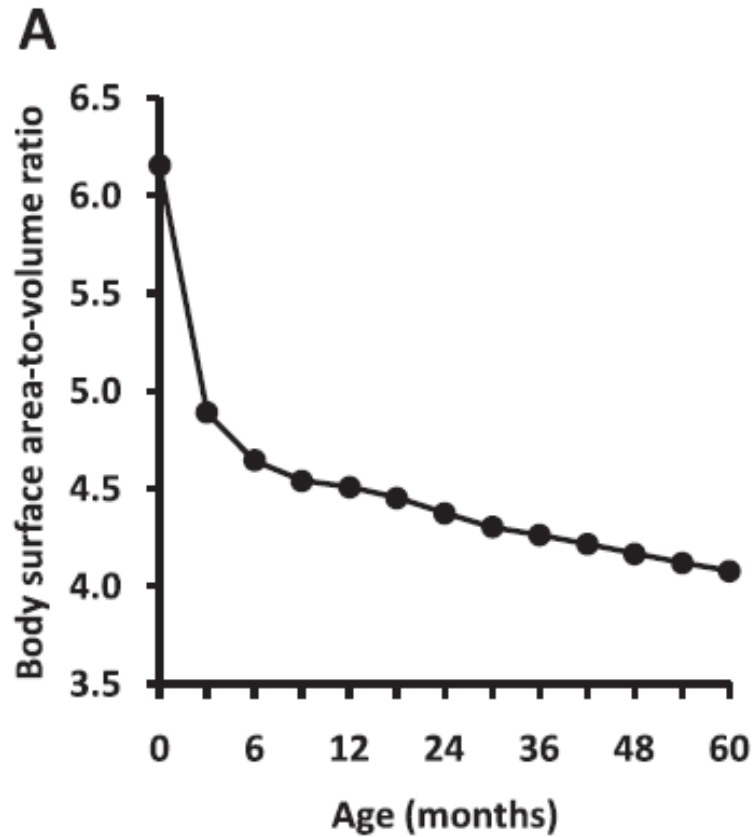
Young



# UCP1 Molecular signature: identifies brown and brown-like adipocytes



# TAM - VARIABILIDAD



# TEJIDO ADIPOSO - LOCALIZACIÓN

