

---

## TRABAJO ORIGINAL

---

# Melatonina y deficiencia de hormona de crecimiento: contribución a la evaluación de los desórdenes neuroendocrinos

## Melatonin and growth hormone deficiency: a contribution to the evaluation of neuroendocrine disorders

Fideleff G, Suárez M, Boquete HR, Azaretsky M, Sobrado P, Brunetto O\*, Fideleff HL

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital Alvarez; \*División Endocrinología, Hospital Pedro Elizalde. CABA. Buenos Aires, Argentina

---

### RESUMEN

La melatonina constituye un integrante fundamental del denominado “reloj biológico” y las alteraciones hormonales sueño-dependientes. Siendo la secreción fisiológica de GH, predominantemente nocturna, evaluamos en un grupo de niños y adultos deficitarios de GH (GHD) sin y con tratamiento sustitutivo, la secreción nocturna de melatonina. Estudiamos 44 pacientes GHD: Grupo a (Ga): Niños sin tratamiento; Grupo b (Gb): Niños con tratamiento con GH (0.16 mg/Kg/semana, dosis estable por mínimo de 6 meses); Grupo c (Gc): Adultos sin tratamiento y Grupo d (Gd): Adultos con tratamiento con GH (0.1- 0.8 mg/día, para mantener IGF1 entre 0 y +2 SDS, dosis estable por mínimo de 6 meses). Todos los pacientes con déficits hormonales asociados estaban adecuadamente sustituidos. La producción de melatonina fue evaluada a través de la medición de su principal metabolito urinario: 6-Sulfatoximelatonina (6-SM), dosado por radioinmunoensayo, en muestras nocturnas (6PM a 8AM). Los niveles de 6-SM nocturna expresados como  $\mu\text{g}/\text{unidad}$  de tiempo fueron (media  $\pm$  SEM) para el grupo pediátrico: Ga = 6.50 ( $\pm$  5.10) y Gb = 8.21 ( $\pm$  5.31) (Test de Mann-Whitney,  $p = 0.82$ ). Para los adultos fueron: Gc = 2.99 ( $\pm$  1.17) y Gd = 6.60 ( $\pm$  2.00) (Test de Mann-Whitney,  $p = 0.35$ ). En algunas alteraciones hipotálamo-hipofisarias han sido descritas modificaciones del patrón secretorio de melatonina, pero no se han caracterizado en forma completa aún, las posibles variaciones en pacientes con GHD. Si bien en las condiciones de este estudio, no hallamos diferencias en la excreción nocturna de 6-SM entre los GHD no tratados y los tratados en ambos grupos, ello no invalida la existencia de posibles diferencias que podrían detectarse estudiando la secreción diurna de melatonina y su diferencia con la secreción nocturna. Todo ello podrá contribuir al conocimiento de los posibles desórdenes cronobiológicos involucrados en la deficiencia de GH. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 200-205, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Trabajo parcialmente presentado en el VIII Congreso FASEN (2010).

**Palabras clave:** melatonina, deficiencia de hormona de crecimiento, ritmo circadiano, desórdenes neuroendocrinos, hormona de crecimiento

### ABSTRACT

Melatonin, a hormone secreted by the pineal gland, constitutes a landmark in neuroendocrine integration. The relationship between melatonin and different pituitary hormones and sex steroids has been studied; however, the relationship between growth hormone (GH) and melatonin remains unclear. Considering that melatonin is an essential component of the so-called “biological clock”, related to circadian rhythm, day-night cycle, and sleep-dependent hormonal alterations, and knowing that physiological GH secretion occurs

---

**Correspondencia:** Hugo L. Fideleff. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina. Htal. Álvarez. Aranguren 2701 (1406 FWY) CABA, Argentina.

Tel: +54 11 4611 6666 (ext 2933) - Fax: +54 11 4612 6563 - hugofideleff@arnet.com.ar

Recibido: 04-07-2011 Aceptado: 28-09-2011

predominantly at night, we decided to evaluate nocturnal melatonin secretion in a group of GH-deficient children and adults on and off replacement therapy.

**Patients and Methods:** We studied 44 patients with GH deficiency (GHD), duly confirmed by pharmacological tests, divided into 4 groups: Group a (Ga): untreated GHD children; Group b (Gb): GHD children on GH replacement therapy (0.16 mg/Kg/week, stable dose for at least 6 months); Group c (Gc): untreated GHD adults and Group d (Gd): GHD adults on GH replacement therapy (0.1- 0.8 mg/day, to maintain IGF1 between 0 and +2 SDS, stable dose for at least 6 months). All associated hormonal deficits were adequately replaced. Melatonin production was evaluated by measuring the excretion of its major urinary metabolite: 6-Sulphatoxymelatonin (6-SM). Urinary 6-SM was measured (radioimmunoassay, Stockgrand Ltd, Guildford, UK) in nocturnal samples (6PM to 8AM) in all patients.

**Results:** Nocturnal 6-SM levels expressed as  $\mu\text{g}/\text{unit}$  of time were (mean  $\pm$  SEM) for the pediatric group: Ga = 6.50 ( $\pm$  5.10) and Gb = 8.21 ( $\pm$  5.31) (Mann Whitney test,  $p = 0.82$ ). For adults: Gc = 2.99 ( $\pm$  1.17) and Gd = 6.60 ( $\pm$  2.00) (Mann Whitney test,  $p = 0.35$ ).

**Discussion and Conclusions:** It is difficult to characterize the relationship between melatonin and GH in healthy individuals; however, the administration of intravenous melatonin stimulates GH secretion in normal adults. In some hypothalamic-pituitary alterations, changes in the secretory pattern of melatonin have been reported, but possible variations in GHD patients have not been thoroughly characterized yet. This led us to evaluate 6-SM concentrations in GH deficient children and adults on and off adequate replacement therapy. One of the major aspects of this study has been the evaluation of baseline 6-SM concentrations, with no physiological or pharmacological stimulation. Even if under the conditions of this study we found no differences in nocturnal excretion of 6-SM between untreated and treated GHD individuals in both groups, this does not rule out the potential existence of differences that might be detected by studying diurnal melatonin secretion and its difference with nocturnal secretion. Such studies may contribute to an understanding of potential chronobiological disorders involved in GH deficiency. *Rev Argent Endocrinol Metab* 48: 200-205, 2011

No financial conflicts of interest exist.

Study partially presented at the 8<sup>th</sup> Congress of FASEN (2010).

**Key words:** melatonin, growth hormone deficiency, circadian rhythm, neuroendocrine disorders, growth hormone

## INTRODUCCIÓN

La melatonina actúa como un “transductor neuroendocrino” de la información captada del medio ambiente, vía la retina, pasando por un circuito neuronal retina-glándula pineal, en el que están involucradas, entre otras estructuras, el tracto retino-hipotalámico, el núcleo supraquiasmático y el ganglio cervical<sup>(1)</sup>. La relación entre melatonina con diferentes hormonas hipofisarias y esteroides sexuales ha sido estudiada; sin embargo, la relación entre hormona de crecimiento (GH) y la misma es aún poco clara<sup>(2)</sup>. Teniendo en cuenta que la melatonina constituye un integrante fundamental del denominado “reloj biológico”, relacionado con los ritmos circadianos, el ciclo día-noche, y las alteraciones hormonales sueño-dependientes y conociendo la secreción fisiológica predominantemente nocturna de la GH, nos propusimos evaluar en un grupo de niños y adultos deficitarios de GH sin y con tratamiento sustitutivo, la secreción nocturna de melatonina, evaluada a través de la medición de su principal metabolito urinario: 6-Sulfatoximelatonina (6-SM)<sup>(3)</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

### Pacientes

Se estudiaron 44 pacientes con deficiencia de GH (GHD), 16 niños y 28 adultos. En los niños, la deficiencia fue confirmada con 2 pruebas de estímulo con respuesta de GH menor a 5 ng/ml y en los adultos con prueba de hipoglucemia insulínica con respuesta máxima < 3 ng/ml y/o prueba de arginina < 1.8 ng/ml. La muestra de pacientes pediátricos fue dividida en los siguientes grupos: Grupo a (Ga): Niños GHD sin tratamiento y Grupo b (Gb): niños GHD bajo tratamiento con GH, utilizando una dosis de 0.16 mg/Kg/semana. Con respecto a los adultos, fueron divididos en: Grupo c (Gc): adultos GHD sin tratamiento y Grupo d (Gd): adultos GHD bajo tratamiento con GH a una dosis de 0.1- 0.8 mg/día, para mantener valores de IGF1 entre 0 y +2 SDS. Los pacientes en tratamiento, tanto niños como adultos, mantuvieron dosis estables por un período mínimo de 6 meses. Los pacientes con otros déficits hormonales asociados estaban adecuadamente sustituidos, con excepción de 3 mujeres en quienes por su edad cronológica o contraindicación ginecológica, no

recibían terapia de sustitución con esteroides sexuales. Los datos clínicos de los pacientes incluidos se observan en la Tabla I.

### Métodos

Se dosó 6-SM urinaria (radioinmunoensayo, Stockgrand Ltd, Guildford, UK) en muestras nocturnas (6PM a 8AM) en todos los pacientes. Los coeficientes de variación (CV's) intra e interensayo fueron 4 % y 7 % respectivamente. Los niveles de 6-SM fueron expresados como  $\mu\text{g}$  excretados por intervalo de tiempo.

Las muestras para IGF-I y las pruebas de estímulo para el diagnóstico de la deficiencia de GH fueron realizadas a las 8.00 AM y en ayunas. La GH fue medida por un ensayo inmunométrico enzimático quimioluminiscente de dos sitios de unión en fase sólida (IMMULITE, Siemens), calibrado frente al primer estándar de referencia (WHO International Reference Preparation 80/505); a partir del lote 206 calibrado frente al segundo estándar de referencia (WHO International Reference Preparation 98/574). El límite de detección fue 0.08 ng/mL y los CV's intra e interensayo fueron menores a 3 % para una dosis de 1.8 ng/mL y a 5 % para una dosis de 9.6 ng/mL. La IGF-I fue medida por ensayo inmunoradiométrico (IRMA) previa extracción alcohol ácido (Diagnostics Systems Laboratories, Webster, TX); el límite de detección fue 3.6 ng/mL. A partir de abril de 2010, la IGF-I fue medida por ensayo inmunométrico quimioluminiscente marcado enzimáticamente en fase sólida previo tratamiento realizado en el paso de dilución de la muestra; el límite de detección fue 20 ng/mL. Los CV's intra e interensayo fueron menores a 5.3 % para una dosis de 64 ng/mL y a 5.4 % para una dosis de 157 ng/mL para el IRMA, mientras que para el ensayo quimioluminiscente fueron menores a 5.1 % para una dosis de 59 ng/mL y menores a 6.5 % para una dosis de 230 ng/mL. Para ambas metodologías los estándares fueron calibrados frente al estándar de referencia: WHO International Reference Preparation 87/518. El SDS para IGF-I fue calculado de acuerdo a los valores previamente publicados<sup>(4)</sup>.

### Estadística

Se utilizó estadística no paramétrica (Test de Mann Whitney) para la evaluación de los resultados de 6-SM nocturna comparando niños GHD sin tratamiento vs niños GHD bajo tratamiento con GH y adultos GHD sin tratamiento vs. adultos GHD

**TABLA I.** Datos clínicos de los pacientes de Grupo a (Ga): Niños GHD sin tratamiento, Grupo b (Gb): niños GHD bajo tratamiento con GH, Grupo c (Gc): adultos GHD sin tratamiento y Grupo d (Gd): adultos GHD bajo tratamiento con GH.

	Ga	Gb	Gc	Gd
n	6	10	10	18
Edad (rango)	11-14 a	10-15.7 a	21-58 a	19-44 a
Género: F/M	1/5	2/8	5/5	9/9
Déficit:				
aislado/múltiple	5/1	7/3	0/10	0/18
Déficit:				
idiopático/orgánico	6/0	9/0	5/5	4/14
Déficit asociado de hormona antidiurética	0	0	1	1

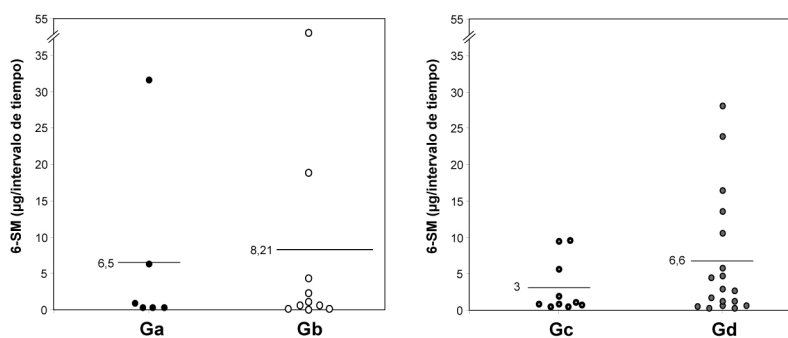
bajo tratamiento con GH. Se empleó el programa SPSS software, version 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . Los valores fueron expresados como media y error standard (ES).

### RESULTADOS

Los niveles de 6-SM nocturna expresada como  $\mu\text{g}$ /unidad de tiempo fueron para el grupo pediátrico: Ga = 6.50 ( $\pm$  5.10) y Gb = 8.21 ( $\pm$  5.31) ( $p = 0.82$ ). Para los adultos fueron: Gc = 2.99 ( $\pm$  1.17) y Gd = 6.60 ( $\pm$  2.00) ( $p = 0.35$ ). Los valores individuales de los pacientes de cada grupo pueden observarse en la figura 1.

### DISCUSIÓN

La Melatonina, nombre genérico con el que se denominó a la N-Acetil-5-Metoxitriptamina aislada por Lerner y col. en 1958, se encuentra presente en la mayoría de los organismos vivos<sup>(5,6)</sup>. Es conocido que la misma constituye el principal producto de síntesis de la glándula pineal, y no solo está presente en sangre, sino también en otros fluidos biológicos incluyendo orina, semen, bilis, saliva y líquido cefalorraquídeo<sup>(6)</sup>. La melatonina presenta un ritmo de secreción circadiano, con bajas concentraciones durante el día y altas durante la noche, con un pico máximo que se alcanza alrededor de la 3 AM<sup>(7)</sup>. Ha sido descrito, en estudios previos, que la actividad pineal es máxima durante la infancia



**Figura 1.** valores individuales de 6-SM de los pacientes de cada grupo (Ga: niños GHD sin tratamiento; Gb: niños GHD bajo tratamiento con GH; Gc: adultos GHD sin tratamiento y Gd: adultos GHD bajo tratamiento con GH). La línea horizontal en cada nube de puntos señala la media correspondiente al grupo.

y disminuye progresivamente en las siguientes décadas de la vida<sup>(6,7)</sup>. Si bien la función más conocida en el hombre es la contribución a la coordinación de los ritmos biológicos, desempeñando un rol clave en el ciclo luz-oscuridad, en los últimos años han surgido numerosas evidencias respecto a otras funciones en las que participaría, como en la modulación de la temperatura corporal, efectos antiproliferativos, efectos antioxidantes, interrelación con el sistema inmune, etc.<sup>(8-12)</sup>. Además actúa como un “transductor neuroendocrino” de la información captada del medio ambiente, como ha sido previamente referido<sup>(13)</sup>.

Es difícil establecer la relación entre melatonina y GH en individuos sanos, ya que si bien ha sido descrito que la administración de melatonina endovenosa estimula la secreción de GH en adultos normales, otros autores han referido ausencia de efecto o disminución de GH luego de la administración de melatonina por vía oral o endovenosa<sup>(14-16)</sup>. También, es bien conocida la existencia de la interrelación entre el eje somatotrófico y el ciclo sueño-vigilia, con incremento de la secreción de GH durante el sueño<sup>(17)</sup>. Sin embargo, los trabajos publicados, en general estudian las concentraciones de melatonina, bajo pruebas de estímulo de GH durante las horas diurnas. En tal sentido, Muñoz-Hoyos y col. demostraron una disminución en las concentraciones de melatonina en niños a los 30 minutos luego de la administración de clonidina<sup>(18)</sup>. Los mismos autores demostraron, también, disminución de las concentraciones de melatonina a los 120 minutos de iniciado el test de ejercicio más propranolol<sup>(19)</sup>. Otros autores

observaron esta disminución durante los tests de arginina, hipoglucemia insulínica y GH-RH<sup>(20,21)</sup>. Algunos trabajos mostraron que la administración de melatonina producía una secreción espontánea o una mayor amplitud en la secreción de GH<sup>(2,22)</sup>.

En ciertas alteraciones asociadas a trastornos hipotálamo-hipofisarios han sido descritas modificaciones del patrón secretorio de melatonina, como por ejemplo en el Síndrome de Prader Willi<sup>(23)</sup>. También, algunos estudios muestran que los niveles de melatonina son más altos en niños deficientes de hormona de crecimiento en comparación con pacientes con talla baja idiopática, habiendo sido descrita una correlación negativa entre el pico de GH luego del test de estimulación y las concentraciones nocturnas de melatonina<sup>(24)</sup>. Sin embargo, no se han caracterizado en forma adecuada aún, las posibles variaciones en pacientes con GHD. Por tal motivo, evaluamos las concentraciones de 6-SM en niños y adultos deficitarios de GH sin y con adecuado tratamiento sustitutivo. En virtud de la disminución progresiva de la secreción de melatonina desde la infancia hasta la adultez, consideramos no conveniente, comparar los valores de 6-SM entre ambos grupos. Uno de los aspectos relevantes del presente trabajo ha sido analizar las concentraciones de 6-SM en condiciones basales sin estímulos fisiológicos ni farmacológicos. Si bien en las condiciones de este estudio, no hallamos diferencias en la excreción nocturna de 6-SM entre los GHD no tratados y los tratados en ambos grupos etarios, ello no invalida la existencia de posibles diferencias que podrían detectarse estudiando la secreción diurna de me-

latonina y su diferencia con la secreción nocturna. La administración de tratamiento sustitutivo con GH exógena no se efectúa siguiendo el ritmo de secreción fisiológica de esta hormona, con producción fundamentalmente nocturna y múltiples picos comenzando aproximadamente 90 minutos luego del comienzo del sueño (en fases 3 y 4 de sueño no REM). Podría hipotetizarse que, tal vez, el tratamiento permitiera normalizar la velocidad de crecimiento en los niños y corregir trastornos metabólicos asociados en adultos, pero no fuese suficiente para modificar el patrón secretorio de melatonina. En este primer estudio, preferimos evaluar solo la secreción nocturna de 6-SM, dada sus mayores concentraciones durante este período y los niveles muy bajos que se registran durante la mañana y las primeras horas de la tarde. Por otra parte, la relación entre 6-SM en niños y adultos deficitarios de GH sin y con tratamiento sustitutivo podría, también, estar condicionada por numerosas variables (edad, sexo, tiempo de tratamiento, etc.).

Nuestro trabajo constituiría una primera aproximación en la profundización del conocimiento de los desórdenes cronobiológicos involucrados en la deficiencia de GH. Asimismo, también podría contribuir a la interpretación del mecanismo fisiopatológico de algunas alteraciones del GHD, relacionadas con la calidad de vida y las alteraciones metabólicas, lo cual abriría una perspectiva de nuevos diseños para futuros estudios.

**Agradecimiento:** Los autores agradecen a Carina Fideleff por su colaboración en la elaboración del resumen en inglés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Macchi M, Bruce J**, Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 25:177-95,2004.
2. **Meeking DR, Wallace JD, Cuneo RC, Forsling M, Russel-Jones DL**. Exercise-induced GH secretion enhanced by the oral ingestion of melatonin in healthy adult male subjects. *Eur J Endocrinol* 141:22-6,1999.
3. **Bojkowski CJ, Arendt J**. Factors influencing urinary 6-sulphatoxymelatonin, a major melatonin metabolite, in normal human subjects. *Clin Endocrinol* 33:435-44,1990.
4. **Boquete HR, Sobrado PGV, Fideleff HL, Sequera A, Giaccio AV, Suarez MG, Ruibal GF, Miras M**. Evaluation of Diagnostic Accuracy of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3 in Growth Hormone-Deficient Children and Adults Using ROC Plot Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 88(10):4702-708,2003.
5. **Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori N**. Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 80:2587,1958.
6. **Claustrat B, Brun J, Chazot G**. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9:11-24,2005.
7. **Karasek M, Winczyk K**. Melatonin in humans *J Physiol Pharmacol*. 57, (supp 5):19-39,2006.
8. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SSC. Melatonin: a may-or regulator of the circadian rhythm of core body temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab*.74:447-52,1992
9. **Pawlikowski M, Winczyk K, Karasek M**. Oncostatic actions of melatonin: facts and question marks. *Neuroendocrinol Lett* 23 (suppl 1):24-9,2002.
10. **Reiter RJ**. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Progr Neurobiol*.56:359-84,1998.
11. **Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ**. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*.27:189-200,2005.
12. **Cardinali DP, Esquifino AI, Srinivasan V, Pandi-Perumal SR**. Melatonin and immune system in aging. *Neuroimmunomodulation* 15:272-8,2008.
13. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin actions. *Sleep Med Rev* 2:175-90,1998.
14. **Esposti D, Lissoni P, Mauri R, Rovelli F, Orsenigo L, Pescia S, Vegetti G, Esposti G, Fraschini F**. The pineal gland-opioid system relation: melatonin-naloxone interactions in regulating GH and LH releases in man. *J Endocrinol Invest*.11:103-6,1988.
15. **Lissoni P, Resentini M, Mauri R, De Medici C, Morabito F, Esposti D, Di Bella L, Esposti G, Rossi D, Parravicini L, Legname G, Fraschini F**. Effect of an acute injection of melatonin on the basal secretion of hypophyseal hormones in prepubertal and pubertal healthy subjects. *Acta Endocrinol* 111:305-11,1986.
16. **Weinberg U, Weitzman ED, Horowitz ZD, Burg AC**. Lack of an effect of melatonin on the basal and L-dopa stimulated growth hormone secretion in men. *J Neural Transm* 52:117-21,1981.
17. **Lopez M, Nogueiras R, Tena-Sempere M, Dieguez C**. Orexins (hypocretins) actions on the GHRH/somatostatin-GH axis. *Acta Physiol* 198:325-34,2010.
18. **Muñoz-Hoyos A, Fernandez-Garcia JM, Molina-Carballo A, Macías M, Escames G, Ruiz-Cosano C, Acuña-Castroviejo D**. Effect of clonidine on plasma ACTH, cortisol and melatonin in children. *J Pineal Res* 29:48-53,2000.
19. **Muñoz-Hoyos A, Hubber E, Escames G, Molina-Carballo A, Macías M, Valenzuela-Ruiz A, Fernandez-Garcia JM, Acuña-Castroviejo D**. Effect of propranolol plus exercise on melatonin and growth hormone levels in children with growth delay. *J Pineal Res* 30:75-81,2001.
20. **Gupta D, Riedel L, Frick HJ, Attanasio A**,

- Ranke MB.** Circulating melatonin in children: In relation to puberty, endocrine disorders, functional tests and racial origin. *Neuroendocrinol Lett* 5:63-78,1983.
21. **Gupta D.** The pineal gland in relation to growth and development in children. *J Neural Transm* 21:217-32,1986.
  22. **Valcavi R, Dieguez C, Azzarito C.** Effect of oral administration of melatonin on GH responses to GRF 1-44 in normal subjects. *Clin Endocrinol* 26:453-58,1987.
  23. **Butler M, Brandau D, Theodoro M, Garg U.** Morning melatonin levels in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 149:1809-813,2009.
  24. **Karasek M, Stawerska R, Smycznaska J, Lewinski A.** Increased melatonin concentrations in children with growth hormone deficiency. *J Pineal Res* 42:119-24,2007.