

Diferencias entre niveles nocturnos de melatonina y cortisol en pacientes deprimidos y sujetos voluntarios sanos

Rafael Salín-Pascual*
Laurence Tamarkin**
Ignacio Camacho Arroyo**
Gabriel Roldán***
Lourdes Huerto Delgado***
María del Carmen Lara Muñoz***

Summary

Melatonin is synthesized in the pineal gland with a circadian rhythm with a maximum nocturnal serum peak. Sympathetic innervation of the pineal gland makes it a particularly useful model of adrenergic function. The pineal's postsynaptic adrenergic receptors are β -1 and α -1, both similar to central receptors. Disorders in biological rhythms have been reported in depression: temperature, sleep and neuroendocrine among others. Low nocturnal melatonin levels in depressive disorder and disturbed circadian cortisol rhythm have been suggested. The above mentioned results may suggest the possibility of a low melatonin syndrome in depression summarized as follows: Abnormal dexamethasone suppression test; disturbance of 24-h rhythm of cortisol; less pronounced daily and annual cyclic variation in depressive symptomatology and low nocturnal melatonin. The purpose of this work is to find out the relation between cortisol and melatonin in depression.

Ten depressed patients who met the Research Diagnostic Criteria Depressive Disorders (2 females and 8 males) were studied together with 12 healthy volunteers (2 females and 10 males), (age 21.09 ± 10 years vs. 20.33 ± 3.08 years, respectively). Both groups were studied during three nights in a sleep laboratory. The third night the subjects were studied overnight; plasma samples were obtained from an indwelling venous catheter every hour from 22:00 to 06:00. During this procedure the room was completely darkened. The concentration of both hormones in serum were measured by radioimmunoassay.

Serum melatonin was found to be lower in patients than in control subjects, serum nocturnal cortisol was found higher in depressed patients than in healthy volunteers. Our findings are similar to those of other groups, it seems that melatonin and cortisol have an inverse correlation between them. These results can be explained in terms of changes in receptor sensitivity at synaptic level.

Resumen

La producción de melatonina en la glándula pineal tiene un ritmo circadiano con un pico nocturno de secreción. Esta variación cronobiológica de sus niveles es regulada por receptores noradrenérgicos (alfa y beta), lo cual hace que ésta sea una estructura ideal para el estudio de la función noradrenérgica. En la depresión se han reportado diversas alteracio-

nes de los ritmos neuroendócrinos, así como de los del sueño y de la temperatura. El cortisol plasmático ha sido constantemente descrito como elevado en este tipo de pacientes, mientras que se ha observado que la melatonina es baja. Se ha aducido que hay una relación inversa entre estas dos hormonas. El presente trabajo se realizó con el objeto de conocer la relación que hay entre estos dos sistemas hormonales.

Se estudió a 10 pacientes con depresión mayor primaria y a 12 voluntarios sanos. Ambos grupos se estudiaron durante 3 noches en habituación y registro polisomnográfico basal, y la tercera noche se tomaron muestras sanguíneas nocturnas cada hora. Las concentraciones de melatonina y cortisol se midieron utilizando la técnica de RIA. En los resultados se observó que los enfermos deprimidos presentaban menor amplitud de melatonina en sus picos, que los voluntarios sanos. Los niveles de cortisol plasmático nocturno se encontraron elevados en los pacientes, mientras que la curva de los sujetos voluntarios sanos apenas muestra una elevación al final del registro. Nuestros resultados coinciden con el resto de los trabajos que estudian la relación que hay entre la melatonina y el cortisol en los trastornos afectivos. Estos hallazgos pueden explicarse en función de las modificaciones a los receptores monoaminérgicos que han sido descritos en los trastornos afectivos.

Introducción

La melatonina es una hormona no protéica producida en la glándula pineal (GP), que posee un ritmo circadiano de secreción nocturna (8). Este ritmo parece estar controlado por el núcleo supraquiasmático en los mamíferos (15). Una vía no-visual proporciona la información al núcleo supraquiasmático para que, posteriormente, mediante una vía multisináptica, se regule la secreción de melatonina (5). La luz que estimula la retina inhibe el disparo de las neuronas del ganglio cervical superior, dando como resultado que disminuya la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas (5). Cuando hay oscuridad, la norepinefrina estimula los receptores β y α adrenérgicos y aumenta la síntesis de melatonina a partir de su precursor serotonina (1). Hay evidencias de que en los seres humanos puede presentarse un mecanismo similar al de las ratas. El propanolol bloquea la secreción nocturna de melatonina (14). En los sujetos ciegos hay un ritmo de "libre corrimiento" (*free running*) de melatonina y, finalmente, la transección cervical superior suspende la elevación nocturna de esta hormona (11). Por lo anterior, tanto en los

*Jefe del Departamento de Psicobiología. División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría

** Psychobiological Branch. National Institute of Mental Health.

*** División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calzada México-Xochimilco No. 101 Col. San Lorenzo Huipulco. 14370 México D.F.

seres humanos como en los animales, la secreción de melatonina parece ser un índice de funcionamiento adrenérgico y del sistema circadiano (12).

En las alteraciones afectivas se han reportado diversos trastornos neuroendócrinos (7) y de otros ritmos circadianos, como son el sueño (20) y la temperatura corporal (20). Finalmente, estas alteraciones parecen estar relacionadas con cambios en las funciones monoaminérgicas (17) o de la acetilcolina (9). El estudio del patrón de secreción de melatonina en los deprimidos, sugiere que hay anormalidades del mismo. Wetterberg (22) describió niveles bajos de melatonina en 17 pacientes con depresión mayor que, además, no eran supresores en la prueba de dexametasona, mientras que en 15 pacientes con depresión mayor, supresores a la dexametasona, y en 22 voluntarios sanos, se presentaron valores normales de melatonina a las 02:00 hrs. Wirz-Justice y Arendt (24) también encontraron niveles bajos de melatonina a las 08:00 hrs, en 6 pacientes unipolares, cuando se les comparó con 12 sujetos sanos. Lewy y cols (13) reportaron que 4 pacientes bipolares que se encontraban en fase de manía presentaron niveles más altos de melatonina que los controles normales.

Los datos anteriores han llevado a postular la existencia de un síndrome de baja secreción de melatonina en la depresión (2), el cual se caracteriza por: niveles bajos de melatonina, alteraciones en el ritmo circadiano del cortisol, hipercortisolemia, poca variación circa-anual y alteraciones en el ritmo de la temperatura. Este mismo autor ha propuesto una relación inversa entre la melatonina y el cortisol. Esta última hormona se ha encontrado elevada en los pacientes deprimidos (Carroll, 1976) (6), y también se ha reportado la falta de supresión de los niveles de cortisol plasmático cuando se administra dexametasona (6). Brandy y cols (3) estudiaron a 3 pacientes deprimidos unipolares y a 1 paciente deprimido bipolar durante 24 hrs, midiendo el cortisol y la melatonina. Esta última se encontró disminuida en 3 de los 4 pacientes, mientras que se observó que el cortisol estaba elevado en esos mismos tres pacientes. Basándose en lo anterior se decidió estudiar ambos sistemas hormonales (el cortisol y la melatonina) en una muestra de pacientes con depresión mayor, y compararlos con sujetos voluntarios sanos.

Material y método

Se estudiaron 10 pacientes con depresión mayor primaria (2 mujeres y 8 hombres), diagnosticados de acuerdo con el RDC (*Research Diagnostic Criteria*) (19), a los cuales no se les administraron medicamentos psicotrópicos por lo menos dos semanas antes de iniciar el estudio, y que tenían una calificación de la escala de Hamilton para depresión, mayor de 18 puntos (8a). Su edad oscilaba entre los 17 y los 42 años ($\bar{x} = 21.09 \pm 10$ años). También se estudiaron 12 voluntarios sanos (2 mujeres y 10 hombres) entre los 17 y los 26 años ($\bar{x} = 20.33 \pm 3.08$ años), los cuales se seleccionaron utilizando un cuestionario de salud. Todos los sujetos fueron evaluados por un psiquiatra experimentado.

Ambos grupos de sujetos se estudiaron bajo las condiciones de un laboratorio de sueño, durante 3 noches, que comprendieron: la noche de habituación, la noche de registro polisomnográfico basal (que forma parte de otro trabajo) y, finalmente, una tercera noche en la que se tomaron muestras sanguíneas a lo largo de la noche. Para este fin se colocó un cateter largo que permitió extraer las muestras sanguíneas desde el exterior de la cámara sonoamortiguada, en donde se efectuaron los registros de sueño. El cateter se conectó a una llave de 3 vías, la cual, a su vez, se conectó a una solución fisiológica salina (250 cc) con heparina (5,000 U.I.). Desde las 22:00 hrs hasta las 06:00 hrs se les extrajeron 10cc de sangre cada hora, previa extracción de la solución salina, que permanecía a lo largo del cateter, con una jeringa diferente.

Las muestras fueron centrifugadas, y el plasma así obtenido se dividió en 4 alícuotas de 1 cc, las cuales fueron almacenadas a -20°C hasta que se procesaron. Las concentraciones de melatonina para cada muestra plasmática se determinaron por duplicado utilizando la técnica de radio-inmunoanálisis de Rollay y Niswender (16). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 10 y 20%, respectivamente. El límite de la sensibilidad del ensayo fue de 1.0 pg/ml. El cortisol se estudió mediante radio-inmunoanálisis, con coeficientes intra e interensayo de 10%, y un límite de sensibilidad de 0.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Los resultados se analizaron utilizando medidas de tendencia central y la prueba t de Student para cada punto de las curvas. También se determinó el área bajo la curva en cada sujeto, para después calcular la diferencia entre ambos grupos mediante la prueba t de Student. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para los valores de cortisol y de melatonina.

Resultados

Los niveles de melatonina en los dos grupos de sujetos estudiados a lo largo de 8 hrs durante la noche, se muestran en la figura 1. Como puede observarse, en los enfermos deprimidos la curva de melatonina es de menor amplitud que en los voluntarios sanos, quienes presentan el pico de mayor secreción de esta hormona a las 03:00 hrs. Las diferencias de valores a esta hora son significativas ($p < 0.025$). Al calcular en los pacientes, los valores del área bajo la curva, el promedio de los mismos fue de 791.125 ± 203.9 pg/ml, mientras que en los sujetos voluntarios, el promedio del área bajo la curva fue de 1184.12 ± 475.11 pg/ml ($p < 0.01$).

Los niveles nocturnos de cortisol plasmático aparecen en la fig. 2. La curva que corresponde a los pacientes con depresión mayor, muestra mayor amplitud en cada punto, con un pico máximo a las 05:00 hrs, mientras que la curva de los sujetos voluntarios tiende a aumentar, lo que probablemente ocurra después de las 06:00 hrs, cuando llegó a su valor máximo. Al comparar el promedio de áreas bajo la curva de los pacientes (1613.75 ± 344.33 ng/ml), con el de las de los sujetos voluntarios sanos (944.95 ± 257.5 ng/ml), se encontró un aumento significativo en los

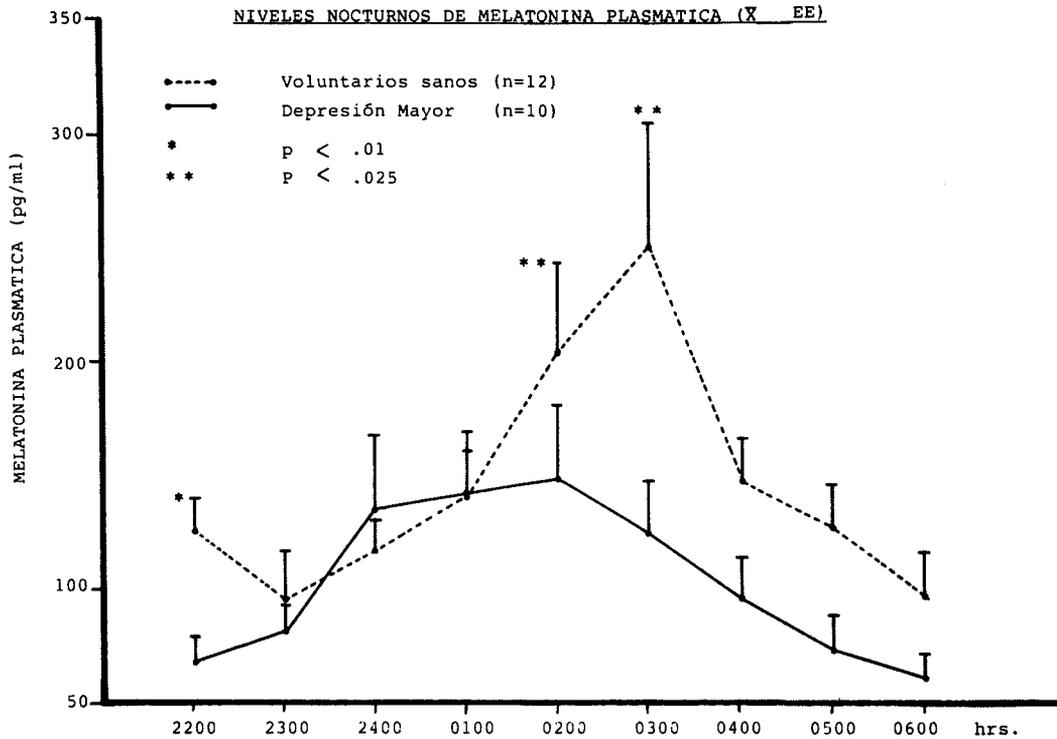


FIGURA 1. - Se observa un aplanamiento del pico máximo de secreción de mel, que debería aparecer entre las 02:00 y las 03:00 horas. Se calcularon las diferencias en la gráfica mediante la t de Student, además se calcularon los valores bajo la curva. El promedio de los voluntarios sanos fue de 1184.12 ± 475.11 pg/ml contra 791.125 ± 203.9 pg/ml para los pacientes deprimidos ($p < 0.01$)

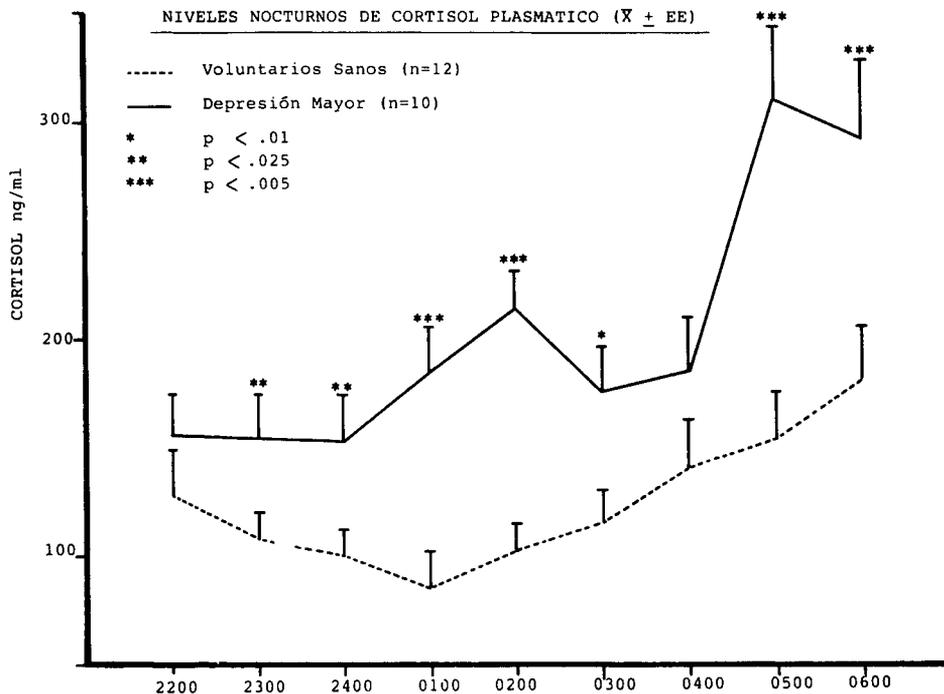


FIGURA 2. - Los niveles de cortisol plasmático se encontraron elevados en los pacientes, con el pico de secreción máxima avanzado. Las diferencias en la gráfica se calcularon mediante la t de Student. También se calculó el promedio de los valores bajo la curva de los voluntarios sanos. Estos fueron de 944.95 ± 257.5 ng/ml contra 1613.75 ± 344.33 ng/ml para los enfermos deprimidos ($p < 0.005$)

niveles de cortisol de los primeros ($p < 0.005$). La correlación entre los niveles de melatonina y cortisol resultó negativa ($r = -0.580$) en todos los sujetos. Esta se calculó con todos los valores de ambas hormonas en los dos grupos de sujetos estudiados.

Discusión

Los principales hallazgos en los enfermos deprimidos fueron los niveles bajos de melatonina y la hiper-cortisolemia. Estos datos concuerdan con los reportados por Wetterberg (22), en cuanto a que hay una asociación entre los niveles altos de cortisol, la prueba de la dexametasona anormal y los niveles bajos de melatonina. Durante el seguimiento, los pacientes deprimidos eutímicos del grupo de Wetterberg, mostraron una corrección en la hiper-cortisolemia, pero persistieron las alteraciones en la melatonina. Brandy y cols (3) también informaron que hay una asociación similar entre ambas hormonas con la normalización posterior de la función hipotálamo-hipófisis-adrenal, pero sin recuperación de los niveles de melatonina. La hiper-cortisolemia y la falta de supresión con la dexametasona que ocurre principalmente en la melancolía (6), parece estar relacionada con un aumento en la secreción del factor liberador de la ACTH (CRF), que es controlado por la norepinefrina en el hipotálamo (10).

No conocemos bien el mecanismo neuroquímico

subyacente a la disminución de la melatonina en la depresión. Es posible que éste se deba a los cambios en la sensibilidad de los receptores β -adrenérgicos, del tipo de la subsensibilidad, pero se requiere de una combinación de estrategias, por ejemplo, la medición de la melatonina y de las catecolaminas, para confirmar lo anterior.

Por otra parte se ha sugerido que hay una relación inversa entre las hormonas de la pituitaria y la melatonina. Werner y cols (21) encontraron que 6 pacientes con tumores de hipófisis tenían niveles muy bajos de melatonina a las 02:00 horas, y 10 pacientes con adenomas productores de ACTH, también. Brismar y cols (4) utilizaron la prueba de la metirapona, la cual baja los niveles de ACTH, en 10 pacientes, y observaron que 8 aumentaron sus niveles de melatonina. Nuestros resultados parecen apoyar que hay una relación inversa entre estos dos sistemas hormonales.

Se ha propuesto que la glándula pineal produce un factor inhibidor del CFR, que se secreta en forma conjunta a la melatonina (Wetterberg 1981) (23). Por otra parte, los cambios bruscos en la ACTH y el cortisol modifican los niveles de aquélla en la glándula pineal, posiblemente a nivel del receptor β -adrenérgico (Schlotman y cols, 1981) (18). Sin embargo, sería necesario seguir investigando en esta línea a fin de poder determinar la susceptibilidad del individuo para desarrollar una insuficiencia pineal en diversas situaciones clínicas, tales como la depresión.

BIBLIOGRAFIA

1. AXELROD J: Introductory remarks on regulation of pineal indolamine synthesis. *J Neural Transm (Suppl)* 13:73-79, 1978.
2. BECK-FRIIS J, KJELLMAN B F, APERIA B, UNDEN F, VON ROSEN D, LJUNGGREN J G, WETTERBERG L: Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiat Scand*, 71:319-330, 1985.
3. BRANDY L, WEINBERG V, BRANCHEY M, LINKOWSKI P, MENDELEWICZ J: Simultaneous study of 24-hour patterns of melatonin and cortisol secretion in depressed patients. *Neuropsychobiol*, 8:225-232, 1982.
4. BRISMAR K, WERNER S, WETTERBERG L: *Melatonin and Corticosteroid Response to Metirapone in Patients with Pituitary Disease*. En: Reiter R J (ed) *The pineal and its hormone*. Alan R Liss, Nueva York, 1982.
5. BROWNSTEIN M, AXELROD J: Pineal gland: 24 hour rhythm in norepinephrine turnover. *Science* 184:163-165, 1974.
6. CARROLL B J: The desamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry* 140: 292-304, 1982.
7. CARROLL B J, MENDELS J: Neuroendocrine regulation in affective disorders. En: Sachar E J: *Hormone, Behavior, and Psychopathology*. Raven Press. Nueva York. 193-224, 1976.
8. EBADI M: Regulation of the synthesis of melatonin; its significance to neuroendocrinology. En: Reiter R J: *The Pineal Gland*, Raven Press Nueva York. 1-37, 1984
- 8a. HAMILTON M A: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62, 1960.
9. JANOWSKY D S, EL-YOUSEF M K, DAVIS J M, SEKERKE H J: A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 2: 6732-6735, 1972.
10. KEETH L D, KENDALL J W: Regulation of ACTH secretion. En: Imura H: *The Pituitary Gland*. Raven Press, Nueva York, 279-305, 1985.
11. KNEISLEY L W, MOSKOWITZ M A, LYNCH H J: Cervical spinal cord lesions disrupt the rhythm in human melatonin excretion. *J Neural Transm (Suppl)* 13:311-323, 1978.
12. LEWY A J: Biochemistry and regulation of mammalian melatonin production. En: Reiter, R. (ed). *The Pineal Gland*. Elsevier, Nueva York, 1983.
13. LEWY A J, WEHR R A, GOLD P W: Plasma melatonin in manic depressive illness. En: Usdin E, Kopin I J, Barchas J: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers*, Vol. 2. Nueva York. Pergamon Press, 1979.
14. MOORE D C, PAUNIER L, SIZONENKO P C: Effect of adrenergic stimulation and blockade on melatonin secretion in the human. En: Kappers A

- J, Pevet P (eds). *The Pineal Gland of Vertebrates Including Man*. Amsterdam, Elsevier/North Holland, 1979.
15. MOORE R Y: Neural control of pineal function in mammals and birds. *J Neural Transm (Suppl)* 13:47-58, 1978.
 16. ROLLAG M D, NISWENDERS G D: Radioimmunoassay of serum concentrations of melatonin in sleep exposed to different lighting regimens. *Endocrinol* 98:482-489, 1976.
 17. SCHILDKRAUT J J, ORSULAK P J, SCHATZBERG A F, GUDEMAN J E, COLE J O, RODHE W A, LA BRIE R A: Toward a biochemical classification of depressive disorders. I. Differences in urinary MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depressions. *Arch Gen Psychiatry* 35:1427-1433, 1978.
 18. SCHLOFMAN P, ALLAART J, GISPEN W H: Pineal protein synthesis highly sensitive to ACTH like neuropeptides. *Brain Res*, 219:121-135, 1981.
 19. SPITZER R L, ENDICOTT J, ROBINS E: Research Diagnostic Criteria (RDC) for a selected group of functional disorders. New York State Psychiatric Institute, 1978.
 20. WEHR A T: Biological rhythms and manic-depressive illness. En: Post R M, Ballanger J C (eds). *Neurobiology of Mood Disorders*, Williams and Wilkins, Baltimore, M. D. 190-206, 1984.
 21. WERNER S, BRISMAR K, WETTERBERG L, ENEROTH P: Circadian rhythms of melatonin, prolactin, growth hormone and cortisol in patients with pituitary adenomas, empty sella syndrome and Cushing's Syndrome due to adrenal tumours. En: Birau N, Schloot W (eds) *Melatonin: Current Status and Perspectives* Pergamon, Oxford. 357-363, 1981.
 22. WETTERBERG L: The relationship between the pineal gland and the pituitary-adrenal axis in health endocrine, and psychiatric conditions. *Psychoneuroendocrinology* 8:75-80, 1983.
 23. WETTERBERG L, APERIA B, BECK-FRIIS J, KIEÑÑMAN B F, LJUNGGREN J G, PETTERSON V, SJOLEM A, THAM A, UNDEN F: Pineal-hypothalamic pituitary function in patients with depressive illness. En: Fuxe K, Gustafsson J A, Wetterberg L (eds). *Steroid Hormone Regulation of the brain*. Pergamon, Oxford. 394-403, 1981.
 24. WIRZ-JUSTICE A, ARENDT J: Diurnal, menstrual cycle and seasonal indole rhythms in man and their modification. En: Obiols J, Ballus G, González-Monclus. *Biological Psychiatry Today*. Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1979.