

Utilidad de la determinación de estradiol, progesterona, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, LH, FSH y prolactina para el ginecólogo.

Dr. Jaime Urdinola

El ginecólogo ha tenido que ver desde siempre con el diagnóstico y el manejo de las anormalidades de la función menstrual.

Los conocimientos acerca de la esteroidogénesis ovárica y el desarrollo folicular, así como el de los mecanismos neuroendocrinos de control que participan en la secreción de gonadotropinas, se han aumentado considerablemente en los últimos años (1).

Estos procesos actúan concertadamente para producir una secuencia ordena-

da de eventos endocrinológicos y morfológicos que se conocen finalmente como el ciclo menstrual normal.

Tratando de entender la fisiología y la fisiopatología de las hormonas en Ginecología, estas fueron medidas clásicamente desde comienzos de este siglo en la sangre por medio del bioanálisis, midiendo la dosis-respuesta de diferentes órganos de animales. Varios principios fundamentales de la Endocrinología fueron establecidos mediante estos métodos.

Sin embargo, los métodos que utilizaban el bioanálisis, aunque adecuados para establecer cambios cualitativos, son relativamente imprecisos, no específicos dispendiosos en tiempo, costosos y requieren grandes cantidades de una muestra biológica para poder cumplir con los requerimientos de la investigación moderna y de la práctica clínica.

Unidad de Investigación Clínica en Reproducción Humana.

Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario "Lorencita V. de Santos".

Facultad de Medicina. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá, Colombia.

Para evitar los problemas anteriormente mencionados, se dispone hoy en día de métodos analíticos con mayor sensibilidad y precisión, como el método del radioinmunoanálisis (RIA). Con este método relativamente sencillo, económico dentro de ciertos términos se determinan actualmente las hormonas en la institución.

Por medio del radioinmunoanálisis, en un sistema in-vitro y en base a una reacción inmunológica entre una sustancia a determinar o antígeno y un anticuerpo específicamente dirigido contra la misma, utilizando al mismo tiempo una sustancia análoga marcada con radioactividad como parámetro medible, se pueden cuantificar las concentraciones mínimas del antígeno buscado (2).

En la Tabla No. 1 aparecen los métodos analíticos físico-químicos y biológicos con la sensibilidad respectiva al frente. Debe enfatizarse que hasta el momento sólo por medio del RIA, es posible medir cantidades en el orden de los nanogramos (ng) y de los picogramos (pg) ($1\text{ng} = 10^{-9}\text{g}$, $1\text{pg} = 10^{-12}\text{g}$).

Tabla No. 1

SENSIBILIDAD DE LOS METODOS ANALITICOS

Método	Sensibilidad (ng)
Bioanálisis	100 - 10.000
Espectrofotometría, Absorción UV	100 - 2.000
Fluoranalisis	5 - 50
Doble dilución con isótopos	0.5 - 10
Enzimoimmunoanálisis = E L I S A	0,05 - 2,0
Análisis + Radioactividad C P B A	1 - 10
Enlace competitivo de proteínas R A	0,01 - 0,1
Análisis de receptores R I A Radioinmunoanálisis	0,005 0,1

Medir un picogramo equivaldría en forma figurada a determinar un cubo de azúcar de 5g dentro de un lago de agua cuyas dimensiones serían 100m de ancho, 100m de largo y 100m de profundidad.

La historia clínica detallada y el examen físico meticuloso en una paciente, dirigiendo la atención especialmente a los órganos "blanco" donde las hormonas ejercerán su efecto característico, siguen siendo los primeros pasos primordiales para orientar el diagnóstico de un problema de origen endocrino.

Pero a pesar de cumplir a cabalidad con estos requisitos, el ginecólogo en muchos casos no podrá llegar a un diagnóstico etiológico preciso, no pudiendo por lo tanto lograr el deseado tratamiento causal y racional.

Esto es cierto en Ginecología, ya que una paciente puede presentar diferentes posibilidades diagnósticas con diversas posibilidades de tratamiento y de pronóstico, teniendo en cuenta que muchos problemas endocrinos carecen de signos patognomónicos y sólo pueden diagnosticar por exclusión.

Tratando de solucionar este problema, el ginecólogo puede hoy en día hacer uso de las determinaciones hormonales, las cuales permitirán hacer un mejor diagnóstico y por ende un mejor tratamiento de su paciente.

Este trabajo presenta algunos conceptos acerca de la utilidad y de las limitaciones en la interpretación de algunas determinaciones hormonales realizadas por radioinmunoanálisis, de acuerdo a la experiencia clínica y de laboratorio obtenida en la institución.

La Tabla No. 2 muestra la estadística de las pruebas realizadas en el Laboratorio de Radioinmunoanálisis y Reproducción durante el lapso anotado.

Tabla No. 2

Laboratorio de Radioinmunoanálisis
y ReproducciónDepartamento de Ginecología y
Obstetricia Hospital Infantil
Universitario "Lorencita V. de Santos"Determinaciones Hormonales por
Radioinmunoanálisis -
26.6.1982 - 31.3.1985

Hormona	HC	Part	PH	Subtotal	%
PRL	736	484	135	1.353	19.6
FSH	496	312	87	895	12.2
LH	471	290	80	841	11.5
BHCG	383	247	97	727	10.0
TSH	376	172	80	628	8.6
T4	252	183	90	525	7.1
T3	268	144	74	486	6.6
T3 UPTAKE	78	56	13	147	2.0
E 3	104	76	17	197	2.6
P 4	79	49	41	169	2.3
T	161	106	41	308	4.2
DHEAS	53	49	14	116	1.5
17 OH-P	43	23	9	75	1.0
ACTH	12	8	-	20	0.2
Cortisol	48	20	3	71	0.9
STH	105	56	-	161	2.2
Insulina	64	28	17	109	1.4
Estradiol	13	6	6	25	0.3
PTH	-	-	-	-	-
LPH	3	1	12	16	0.2
T4-NN	55	35	-	90	1.2
TSH-NN	152	152	-	304	4.1
Renina	6	3	-	9	0.1
Somatomedina	6	-	-	6	0.1
Gastrina	3	7	-	10	0.1
Total	3.976	2.507	816	7.299	100.0

Diferentes hormonas que pueden presentar variaciones día a día influyen en el ciclo menstrual de la mujer.

Por esta razón, es deseable en muchas ocasiones estudiar más de una hormona para poder llegar a establecer conclusiones más reales.

Pero sólo el conocimiento de los prin-

cipios básicos y la experiencia del clínico, le permitirán a este llegar a determinar el número y la frecuencia de determinaciones hormonales necesarias para el manejo adecuado de una paciente.

El ovario se expresa a través de su actividad secretora de diferentes sustancias. Esta puede evaluarse, encontrándola normal o patológica, al determinar los productos principales de la esteroidogénesis ovárica, los estrógenos, la progesterona o los andrógenos.

Si se determinan las hormonas proteicas como las gonadotropinas o la prolactina, puede evaluarse la actividad de la hipófisis anterior.

Es muy importante contar con el criterio de reproducibilidad para los resultados de laboratorio, ya sea que la muestra a analizar tenga propósitos de diagnóstico o de investigación. En este sentido es esencial disponer de un manejo estandarizado de las muestras dentro del laboratorio.

Se anota a continuación el procedimiento que se sigue y que es adaptable para las diferentes determinaciones hormonales que se procesan dentro del laboratorio.

En general deben tomarse por lo menos 10ml de sangre, los cuales son colocados inmediatamente en un tubo de vidrio. Después de 15 a 30 minutos aproximadamente, los tubos se centrifugan a 800g (1600 a 2000 RPM en condiciones locales) durante 10 minutos a temperatura ambiente.

Una vez la sangre total ha sido centrifugada, el plasma es removido y colocado en otro tubo de vidrio y congelado entonces a por lo menos -20°C , hasta que las determinaciones lleguen a ser realizadas.

No se usa la anticoagulación en forma rutinaria, sólo en ciertos casos especiales.

Se sabe que no es conveniente el uso de heparina cuando se toman muestras para determinar el T3 Uptake que permitirá posteriormente calcular el T4 normalizado o libre.

Así mismo, no debe usarse EDTA para muestras de testosterona libre, ACTH o posiblemente de LH o FSH, aunque parezca ser conveniente en general para los esteroides (3).

Ciertas determinaciones requieren una toma múltiple de muestras, para eliminar las variaciones que ocurren con el tiempo como puede ser el caso de la prolactina, las gonadotropinas o en algunos casos la testosterona.

En la hoja para registrar la muestra de la paciente debe anotarse su nombre, si no es obvio se debe indicar el sexo, la edad, el diagnóstico presuntivo, la medicación sobre todo hormonal que la paciente haya estado tomando durante el último mes, la fecha y hora en que se tomó la muestra así como la fecha de la última menstruación para poder calcular el día del ciclo menstrual, contando como primero el día que comenzó el sangrado.

Para el caso de la toma múltiple de muestras, la muestra debe tomarse a los 0, 30 y 60 minutos. A los 0 y 30 minutos es adecuado para las pacientes difíciles, sin embargo la primera forma anotada es mejor.

En caso de tener dificultades para obtener la muestra de sangre, puede usarse la Tabla No. 3 como una guía, que aparece a continuación.

Los datos que aquí se presentan, se refieren a la determinación de las siguientes hormonas en condiciones basales (sin estimulación):

Estrógenos: Midiendo el estradiol o E_2 .

Tabla No. 3

GUIA PARA LAS MUESTRAS DE LAS DETERMINACIONES HORMONALES

Hormona	Cantidad mínima suero para RIA	Cantidad deseada de suero (+)	Muestra múltiple
E_2	0.5 ml	1.0 ml	—
P_4	0.5 ml	1.0 ml	—
T	0.5 ml	1.0 ml	-/+
DHEAS	0.5 ml	1.0 ml	—
LH	1.0 ml	2.0 ml	+
FSH	1.0 ml	2.0 ml	+
PRL	0.5 ml	1.0 ml	+

(+) = multiplicando por 2 se obtiene la cantidad de sangre

Progesterona: Denominada como P_4 .

Andrógenos: A través de la cuantificación de testosterona o T, y del sulfato de dehidroepiandrosterona o DHEAS.

Gonadotropinas: La hormona folículo-estimulante o folitropina o FSH y la hormona luteinizante o lutropina o LH.

Prolactina: Cuya abreviatura internacional es la de PRL.

Teniendo en cuenta las diferentes variaciones de las hormonas durante el ciclo menstrual normal, se cita a las pacientes para la toma de muestras en la fase folicular, entre los días 5o. a 8o. del ciclo.

Se evita de esta manera la interpretación equivocada de un aparente hiper-gonadotropismo al coincidir la determinación con el pico ovulatorio de gonadotropinas o los resultados anormalmente altos en forma aparente del estradiol coincidentes con el pico del mismo que precede al de las gonadotropinas, esto a manera de ejemplo.

En la Tabla No. 4, que aparece a continuación, se detallan los valores considerados como normales dentro de la institución. Posteriormente se hace referencia específica a cada una de las hormonas.

Tabla No. 4
VALORES NORMALES

Estado Clínico	Hormonas			
	E ₂	P ₄	T	DHEAS
	pg/ml	ng/ml	ng/ml	µg/dl
Fase folicular	25-75	≤ 1	0.2-0.9	70-340
Pico ovulatorio	200-600	-	0.2-0.9	70-340
Fase lútea	100-300	5-20	0.2-0.9	70-340
	LH	FSH	PRL	
	mUI/ml	mUI/ml	ng/ml	
Mujer adulta normal	5-20	5-20	< 20	
Pico ovulatorio	3 veces nivel basal	2 veces nivel basal		
Hipogonadotropismo	< 5	< 5		
Hipergonadotropismo	> 25	> 40		

ESTROGENOS

El estradiol (E₂) es el principal esteroide secretado por los folículos en maduración.

Los niveles periféricos del mismo comienzan a ascender entre los días 5 a 7 del ciclo, una vez que el proceso de selección del folículo dominante ha ocurrido (4).

El folículo preovulatorio maduro produce cantidades cada vez mayores de E₂, las cuales alcanzan un pico 24 a 36 horas aproximadamente antes de la ovulación, induciendo de esta manera el pico ovulatorio de la LH (5).

Después de la ovulación, la elevación nuevamente del estradiol circulante desde la fase lútea temprana, se asocia con una declinación de los niveles de progesterona (P₄), contribuyendo de esta manera a la lúteolisis (6).

Desde el punto de vista teórico, determinar el E₂ en sangre podría ser útil, sin embargo en la práctica esto no es así por varias razones.

El rango de las concentraciones normales del E₂ es muy amplio a lo largo

del ciclo, como puede apreciarse en la Tabla No. 4, mostrando valores muy bajos durante la fase proliferativa temprana del ciclo menstrual, similares inclusive a aquellos encontrados en el varón. Pero esta condición de hipogestrogenismo, con valores inclusive por debajo de lo normal en una mujer, es fácilmente detectable por la clínica sin la ayuda del laboratorio, en forma más rápida y más económica.

Se puede apreciar su efecto en órganos fácilmente accesibles al ginecólogo, como la mucosa vaginal y el moco cervical y al respecto existen métodos perfectamente estandarizados y con los cuales se posee una amplia experiencia (7, 8).

En niñas prepúberes o en mujeres climatéricas, los tumores productores de estrógenos producen generalmente manifestaciones clínicas que pueden alertar al médico. En los casos equívocos sin embargo, una determinación de E₂ puede ayudar a aclarar el diagnóstico.

En los casos de pubertad precoz, la determinación del E₂, así como de la DHEAS y de las gonadotropinas, pueden ayudar a establecer el diagnóstico y el pronóstico.

Donde si tiene cabida ineludible hasta el momento, a pesar de contar hoy en día con la ayuda de la ecografía o ultrasonografía, la determinación seriada del E₂, es dentro del programa de inducción de la ovulación con gonadotropinas, ya sea con HMG-hCG (gonadotropinas de mujer menopáusica-gonadotropina coriónica humana) o con FSH pura. La dosis óptima de gonadotropinas administrada, permite una maduración folicular adecuada y por consiguiente la ovulación exitosa. Las dosis menores pueden conllevar a un fallo de la misma, así como las dosis excesivas pueden conllevar a un embarazo múltiple o a un síndrome de hiperestimulación ovárica (9).

PROGESTERONA

La ovulación es la culminación de una serie de eventos sincronizados donde han participado el ovario y el sistema nervioso central.

La progesterona o P_4 es una de las hormonas producidas por el cuerpo lúteo. Durante la fase folicular sus niveles en sangre prácticamente no son detectables, como puede apreciarse en la Tabla No. 4.

Se puede detectar un aumento en su producción, en la vena eferente del ovario portador del folículo dominante, desde 24 a 48 horas antes de la ovulación y uno mayor que ocurre durante el día del pico de la LH, de gran importancia fisiológica para aumentar la acción de retroalimentación positiva del E_2 e inducir el pico combinado de mitad del ciclo de la LH y de la FSH (10, 11).

Los niveles de P_4 ascienden marcadamente después de la ovulación, alcanzando su valor máximo aproximadamente 8 días después del pico de LH, declinando desde entonces gradualmente y regresando a sus concentraciones basales al comienzo de la siguiente menstruación (12).

La determinación de P_4 proporciona evidencia acerca de la ocurrencia bioquímica de la ovulación.

Sin embargo, hay otros métodos que pueden proporcionar esta información, como la curva de temperatura basal con todas sus limitaciones, las determinaciones seriadas de moco cervical y en forma inmediata la ecografía o ultrasonografía, permitiendo esta última el poder descartar el síndrome de folículo no roto.

La biopsia de endometrio puede considerarse también como un bioanálisis muy preciso al respecto, añadiendo a la información sobre la ovulación, la de si el endometrio se encuentra o no en fase,

permitiendo descartar el síndrome de fase lútea insuficiente (13).

Puede ser de utilidad en aquellas pacientes bajo seguimiento en quienes no es posible obtener la medición de la temperatura basal o quienes no pueden ser sometidas a biopsias de endometrio a repetición.

ANDROGENOS

Es importante considerar la determinación de los andrógenos dentro del estudio de mujeres que consultan por hirsutismo, virilización, piel grasosa, sudoración aumentada, acné, menstruaciones irregulares o infertilidad, todas estas manifestaciones de hiperandrogenismo. Otros efectos metabólicos generales pueden incluir la resistencia periférica a la insulina y obesidad asociada. No se debe escapar tampoco la bien conocida asociación con el síndrome de ovarios poliquísticos u ovario androgénico o anovulatorio.

El hiperandrogenismo es una de las endocrinopatías más comunes en la mujer, pudiendo conllevar a un síndrome de anovulación crónica y representando en la consulta de la institución un poco más del 40% de las pacientes atendidas.

Bajo circunstancias normales, la producción de esteroides sexuales por parte de la glándula suprarrenal es menos significativa que la producción de andrógenos y estrógenos por parte de las gónadas. Normalmente el 50% de la producción de testosterona se obtiene a través de la conversión periférica a partir de androstenediona, 25% se secreta por parte del ovario y el 25% restante de la glándula suprarrenal.

En el ciclo menstrual normal, la acumulación de tejido estromal la mitad del ciclo puede aumentar los niveles circulantes de androstenediona y testosterona durante la ovulación.

Determinar la T y la DHEAS tienen por objeto diferenciar la hiperandrogenemia no tumoral de la tumoral, ya que esta última requiere de cirugía (14).

La paciente con hipernadrogenemia de origen no tumoral, tendrá valores que no exceden de 2ng/ml de T, mientras que en aquellas en quienes se encuentren valores superiores será imperativo descartar la presencia de un tumor.

La DHEAS ha sustituido la determinación de los 17-cetosteroides en orina de 24 horas para la evaluación del hirsutismo, ya que se deriva casi exclusivamente de la glándula suprarrenal, no necesitando de correcciones en relación al peso corporal, la excreción de creatinina. Como se excreta en altas concentraciones y posee una vida media larga, no se espera por parte de ella que presente variaciones durante el ciclo menstrual.

Si se obtienen valores dentro de los límites normales, puede excluirse prácticamente un problema a nivel Suprarrenal, estableciéndose el diagnóstico de producción androgénica excesiva por parte de los ovarios.

El problema clínico se presenta en las pacientes con ovario poliquístico o anovulatorio donde puede presentarse una moderada elevación de la DHEAS, así como en asociación con hiperprolactinemia (15).

En el caso raro de una paciente con niveles de DHAS por encima de 700ug/dl, debe descartarse la presencia de un tumor o de una hiperplasia suprarrenal.

GONADOTROPINAS

La hipófisis anterior está controlada por muchos factores, en forma positiva o negativa por los esteroides sexuales, por su respuesta a las hormonas liberadoras y depende de la integridad y con-

tinuidad funcional y anatómica del eje hipotálamo-hipófisis.

La FSH y la LH representan por lo tanto los productos finales de su actividad y reactividad y no necesariamente el hiper o el Hipogonadotropismo denotan una disfunción primaria de la parte anterior de la glándula.

En la mujer normal la LH y la FSH son secretadas en forma pulsátil por la influencia de la luliberina o GnRH o LHRH, siendo este patrón más pronunciado en la LH que en la FSH (16).

La utilidad clínica de su determinación puede apreciarse en los ejemplos siguientes:

Debe tenerse muy en cuenta el día del ciclo en que se tomó la muestra, ya que los valores elevados de las gonadotropinas pueden indicar un fallo ovárico, indicándonos una disgenesia gonadal, un fallo ovárico prematuro, una menopausia precoz, el climaterio o una castración, pero pueden también ser coincidentes con el pico ovulatorio (17).

Es normal en el período cerca a la menopausia que los niveles de FSH comiencen a elevarse aun antes de que el sangrado haya cesado. Valores por encima de 40 mUI/ml para esta hormona son compatibles con la menopausia.

En el síndrome de ovario poliquístico o anovulatorio, permiten reconocerlo al encontrar altas concentraciones de LH, con FSH normal o baja (18). El establecimiento de una relación LH/FSH mayor a 2 es hoy uno de los criterios bioquímicos utilizados para la confirmación de este diagnóstico.

Valores por debajo del límite inferior normal pueden encontrarse en entidades como la anorexia nervosa o en la amenorrea de origen hipotalámico, siendo necesario de todas maneras distinguir si el

problema se origina en el hipotálamo o en la hipófisis, como podría ser el caso de un síndrome de Sheehan (19).

PROLACTINA

Esta es otra de las hormonas secretadas por la hipófisis anterior, aunque su secreción está mediada en parte por la dopamina (20).

La hiperprolactinemia como hallazgo bioquímico puede estar asociada con trastornos del ciclo menstrual, insuficiencia del cuerpo lúteo, anovulación, con el denominado síndrome de amenorrea-galactorrea y con infertilidad.

No debe olvidarse que la TRH puede aumentar la secreción de PRL. Es importante entonces en los casos de sospecha de una hiperprolactinemia, determinar simultáneamente la TSH para poder confirmar o descartar la presencia de un hipotiroidismo de origen central.

El objetivo principal al encontrar una hiperprolactinemia, es el de poder ex-

cluir la presencia de un tumor a nivel de los lactotropos hipofisarios o prolactinoma (21). Aunque se acepta hoy en día que niveles por encima de los 100 ng/ml se asocian con este tipo de tumores, es esencial por lo menos descartar en forma rutinaria el prolactinoma por otros medios como la placa simple de silla turca.

En la mujer adulta, la prolactina en forma basal presenta variaciones episódicas o pulsátiles de baja amplitud (22). Por esta razón en la institución se toma la muestra en forma de pool a los 0, 30 y 60 minutos, rutinariamente.

La frecuencia de hiperprolactinemia en el síndrome de ovario poliquístico o anovulatorio varía entre el 13 y el 41%. Sin embargo, cuando se toman muestras múltiples cada 20 minutos durante 4 veces, en aquellas pacientes con hiperprolactinemia, la frecuencia se ha disminuido hasta el 17%, logrando de esta manera una interpretación más acorde con la realidad de la hiperprolactinemia (23).

BIBLIOGRAFIA

1. FRITZ MA., SPEROFF L: The endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. *Fertil Steril* 38:
2. BERSON SA, YALOW RS: General Radioimmunoassay, in Berson SA, Yalow RA (eds): *Methods in Investigative and Diagnostic Endocrinology: I. General Methodology*. Amsterdam, North Holland Publishing Co, 1973, pp. 84-120.
3. COLSTON WENTZ A, GIVENS JR, ANDERSON RH, COHEN BM: Specimen Handling, in *Manual of Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1979, pp. 99-100.
4. DIZEREGA GS, MARUT EL, TURNER CK, HODGEN GD: Asymmetrical ovarian function during recruitment and selection of the dominant follicle in the menstrual cycle of the rhesus monkey. *J. Clin. Endocrinol Metab* 51: 698, 1980.
5. PAUERSTEIN CJ, EDDY CA, CROXATTO HD, HESS R, SILER-KHODR TM, CROXATTO HB: Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in woman and infrahuman primates. *Am J. Obstet.* 130, 876, 1978.
6. KARSCH JF, KREY LC, WEICK RF, DIERSCHKE DJ, KNOBIL E: Functional luteolysis in the rhesus monkey: the role of estrogen. *Endocrinology* 92: 1148, 1973.

7. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. Singapore, Press Concern, 1980.
8. JONES JR. HW, JONES GS: Cyclical Cytology and Histology of the Genital Tract, in JONES JR. HW, JONES GS: Novak's Textbook of Gynecology, Tenth Edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1981, pp. 68-103.
9. HANING RV, AUSTIN CHW, CARLSON IH, KUZMA DL, SHAPIRO SS, ZWEIBEL WJ: Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* 40: 31, 1983.
10. MOGHISSI KS, SYNER FN, EVANS TN: A composite picture of the menstrual cycle. *Am J. Obstet. Gynecol.* 114: 405, 1972.
11. TERASAWA E, RODRIGUE-Y-SIERRA JF, DIERSCHKE DJ, BRIDSON WE, GOY RW: Positive feedback effect of progesterone on luteinizing hormone (LH) release in cyclic female rhesus monkeys: LH response occurs in two phases. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1245, 1980.
12. DIZEREGA, HODGEN GD: The interovarian progesterone gradient: a spatial and temporal regulator of folliculogenesis in the primate ovarian cycle. *J. Clin. Endocrinol Metab* 54: 495, 1982.
13. JONES GS, MADRIGAL-CASTRO V: Hormonal findings in association with abnormal corpus luteum function in the human: the luteal phase defect. *Fertil* 21: 1, 1970.
14. SCHWARTZ U, MOLTZ L, BROTHERJ, HAMMERSTEIN J: The diagnostic value of plasma free testosterone in nontumorous and tumorous hyperandrogenism. *Fertil Steril* 40: 66, 1983.
15. LOBO RA, KLETSKY OA, KAPTEIN EM, GOEBELSMANN U: Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 138: 632, 1980.
16. KNOBIL E: The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 36: 53, 1980.
17. REBAR RW, ERIKSON GF, YEN SSC: Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 37: 35, 1982.
18. DE VANE GW, CZEKALA NM, JUDD HL, YEN SSC: Circulating gonadotropins, estrogen and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 121: 496, 1975.
19. WARREN MP, VAN DE WIELE RL: Clinical and metabolic features of anorexia nervosa. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117: 435, 1973.
20. KAMBERY IA, MICAL RS, PORTER JC: Effect of anterior pituitary perfusion and intravenous injection of catecholamine on prolactin release. *Endocrinology* 88: 1012, 1971.
21. FLUCKIGER E, del POZO E, VONWERDER K: Prolactin: Physiology, Pharmacology and Clinical Findings. Berlin, Springer Verlag, 1982.
22. PARKER DC, ROSSMARIN LG, VANDER LAAN EF: Sleep related, nyctohemeral and briefly episodic variation in human plasma prolactin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 1119, 1973.
23. LUCIANO AA, CHAPLER FK, SHERMAN BM: Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 41: 719, 1984.