Biorritmo de prolactina en mujeres en edad reproductiva vs. perimenopáusicas

INGRID ZORAIDA BENAVIDES*, ADRIANA PATRICIA CASTILLO*, INDIRA MONTEMAYOR*, RUTH DE ESTRADA**, WILLIAM ONATRA***, HÉCTOR POSSO****

* Licenciadas en Bacteriología, Colegio Mayor de Cundinamarca.

** Química. Profesora Asociada Universidad Nacional de Colombia.

*** Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia.E-mail: williamonatra@tutopia.com

**** Jefe Unidad Epidemiología. INC Bogotá.

RESUMEN

Objetivo. Se sabe que la prolactina durante la vida reproductiva mantiene un ritmo circadiano en las horas de la noche. Se desea evaluar en nuestro medio el biorritmo de prolactina en mujeres perimenopáusicas.

Diseño de la muestra. Se tomaron 10 mujeres de la Clínica de Climaterio del Instituto Materno Infantil (IMI) de Bogotá, quienes consultaban por oleadas de calor sin patología asociada y no habían recibido ningún tratamiento de suplencia (Grupo I) y 10 estudiantes de la carrera de bacteriología, con ciclos menstruales regulares sin anticoncepción (Grupo II).

Metodología. Las pacientes fueron hospitalizadas y se tomaron muestras sanguíneas a las 8 p.m., 11p.m., 2 a.m., 5 a.m. y 8 a.m. La dosificación de prolactina se realizó por la técnica inmunométrica DELFIA. Esta metodología utiliza dos sitios, en fase sólida fluoroinmunométrico, basado en la técnica directa del sandwich en la cual dos anticuerpos monoclonales son dirigidos contra dos determinantes antigénicos distintos en la molécula de prolactina y con antígenos marcados con europio dirigidos hacia una zona antigénica diferente. Límite de referencia 0.90. Intervalo de confianza 97.5%, 2.3 ng/ml –11.5 ng/ml.

Resultados

Promedio Prolactina ng/ml

Grupo	8 p.m.	11 p.m.	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	Promedio
I	9.71	6.98	13.08	11.23	7.26	NS
II	4.97	17.09	19.62	24.20	18.8	NS
Signif.	NS	NS	NS	NS	NS	

* NS = No significativo

Conclusión. El biorritmo de prolactina mantiene su ritmo circadiano durante la noche, elevándose entre las 2 y 5 a.m.; las mujeres perimenopáusicas mantienen niveles por debajo de las mujeres en vida reproductiva sin ser significativo y está de acuerdo con lo reportado en la literatura, que durante el período de oleadas de calor hay una disminución de la prolactina. Se detectó un caso de hiperprolactinemia en cada grupo y se confirma la pérdida del ritmo circadiano.

Palabras clave: Prolactina, biorritmo, climaterio, perimenopausia.

ABSTRACT

Objective. We know that PRL during reproductive life has a circadian rhythm during night time. We will evaluate this circadian production overnight in perimenopause women.

Design. Ten menopausal women were enrolled when consulting for vasomotor symptoms without any other pathology and without any hormone replacement therapy at climateric Clinic of Instituto Materno-Infantil of Bogota (Group I) and as control group (Group II), 10 Clinical Laboratory students, with regular menstrual cycles and without hormonal anticonception treatment.

Results

Prolactin. Mean levels ng/ml

Group	8 p.m.	11 p.m .	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	mean
I	9.71	6.98	13.08	11.23	7.26	NS
II	4.97	17.09	19.62	24.20	18.8	NS
Signif.	NS	NS	NS	NS NS		

Referente limit 0.90. Confidence interval 97.5%, 2.3 ng/ml - 11.5 ng/ml

Methods. Patients were hospitalized to obtain blood samples at 8 pm, 11 pm, 2 am, 5 am and 8 am. Prolactin determination was done by inmunometric measurement, DELFIA. This methodology use 2 action sites: in solid phase, fluoroinmunometris, based in "the sandwich" technique in which two monoclonal antibodies are directed against two different antigen determinants in the PRL molecule and another two Europion surrogates antigens directed toward different antigenic zones.

Conclusions. Circadian PRL biorhythm during the night stay and increase between 2 and 5 am; perimenopause women shows that the basal levels of PRL are lower than the active reproductive life women, but with no statistical significance . This results agree with medical literature that during the flushes there are a decrease of prolactin levels.

Key words: Prolactin, biorhythm, climateric, perimenopause.

Introducción

La prolactina (PRL) es sintetizada automáticamente por las células lactotropas de la hipófisis y su secreción es regulada por el hipotálamo por medio de un factor de inhibición, el cual recientemente se ha aceptado, que es la dopamina (DA)17.

La liberación de la prolactina se hace en las células lactotropas por el fenómeno de exocitosis y para ello es necesario la presencia de calcio. Drogas antagonistas del calcio provocan inhibición reversible en la liberación de esta hormona. La hormona es transportada hacia las células lactotropas por los vasos largos que constituyen el 80 y 90% de la circulación de la adenohipófisis, sin embargo, algunos autores conceptúan que el mayor transporte de la dopamina se hace a través de los vasos cortos que vienen desde el lóbulo posterior de la hipófisis y que representan sólo un 10 y 20% de la circulación7.

Además del factor de la prolactina (PRF), se ha demostrado que los extractos hipotalámicos contienen por lo menos otras sustancias que estimulan la liberación de la prolactina: la hormona liberadora de tirotropina (TRH), 5 hidroxitriptamina (5-HT), péptido vasoactivo intestinal (VIP), óxido nítrico (NO) encefalinas b-endorfinas8-9. El grado en que los factores liberadores de prolactina pueden participar en el control de la prolactina, depende a su acción sobre los receptores de membrana e intracitoplasmáticos8.

En la regulación de la prolactina, se habla de la existencia de un factor de liberación que bajo algunas condiciones fisiológicas o patológicas, se alteraría su secreción produciendo hiperprolactinemia.

La síntesis y liberación de la prolactina sigue un esquema de procesamiento que incluye la activación de los receptores, la generación de los segundos mensajeros y la transcripción del gen. Después de la síntesis y el empaquetamiento de los gránulos secretores, la prolactina es almacenada en el citoplasma, antes de su liberación. Al ser expuestos a la acción de los secretagogos, los lactotropos liberan prolactina de un pool liberable y la prolactina recién sintetizada va a reponer el pool liberable, así como el pool del depósito.

La expresión del gen de la prolactina es regulada por numerosas hormonas las cuales actúan a través de diversos mecanismos celulares. Se ha demostrado que la dopamina, la TRH y el estradiol, alteran la transcripción del gen de la prolactina7.

La secreción de prolactina es púlsatil, por lo cual sus determinaciones varían durante el día en una misma persona. Es por ello que se aconseja tomar dos o más muestras de sangre con intervalos de 15 a 20 minutos, no estando en ayunas ni sometida a estrés. Tiene además una liberación circadiana tal como ocurre con la hormona de crecimiento (HG) y la corticotropina (ACTH), pero a diferencia de éstas, su pico de secreción aparece más tardíamente, entre la una y las cinco de la mañana17.

La secreción de PRL empieza a elevarse alrededor de los 60 a 90 minutos de iniciado el sueño y llega a su máximo después de 2 a 4 horas, alcanzando concentraciones hasta de un 50% de su nivel basal. Este pico de secreciones coincide con el período posterior a los ciclos no REM (Movimientos rápidos oculares)3.

Empieza a descender a la hora de levantarse y alcanza su valor normal entre las 10 a.m. y las 12 a.m. Este mecanismo parece ser controlado por una actividad dopaminérgica. El ciclo circadiano se presenta en todas las épocas de la vida, prepuberal, pubertad y edad adulta, como también en el embarazo y sólo desaparecen en casos tumorales como los prolactinomas. No se presenta durante la noche si la persona permanece en vigilia y aparece durante el día, coincidiendo con el sueño diurno2.

La síntesis y liberación de la prolactina hipofisiaria, como la de la hormona liberadora gonadotropina (GnRH), están bajo el control de un complejo sistema regulador hipotalámico dual, el cual involucra un factor inhibidor de la prolactina (PIF) y un factor estimulante liberador de la prolactina (PRF). A nivel de la hipófisis, la prolactina está regulada por mecanismos autocrinos y paracrinos. Las hormonas periféricas, como los estrógenos, las hormonas tiroideas, la vitamina D y los glucocorticoides, son potentes moduladores de la síntesis y liberación de la prolactina y de la expresión del gen de la prolactina. Por lo tanto, los lactotropos poseen un alto grado de versatilidad y están provistos de numerosos receptores de membrana y nucleares, cada uno de los cuales sirven como transductores para una señal funcional en particular. La regulación minuto a minuto de la secreción de la prolactina por los lactotropos, parece estar controlada sobre todo, por el equilibrio de los factores inhibidor (PIF) y estimulador (PRF) transmitidos hacia la hipófisis desde el hipotálamo; el efecto final está modulado por las hormonas periféricas8.

Los niveles de prolactina en mujeres postmenopáusicas, disminuyen cuando las pacientes presentan una oleada de calor, luego aumentan y se mantienen elevadas cuando no se manifiesta esta oleada de calor y pueden encontrarse en concentraciones iguales a una mujer joven.

Fue interés de los autores conocer en nuestro medio el biorritmo de prolactina y si había o no modificaciones durante la perimenopausia.

Materiales y métodos

Universo de estudio

Participan en el presente estudio, mujeres postmenopáusicas entre las edades de 45–55 años con síndrome climatérico (oleadas de calor) que consultaban por primera vez, que no tenían patología sobreagregada (hipertensión) y no recibían medicación como terapia hormonal de reemplazo. Como controles se incluyeron mujeres en edad fértil con edades entre los 20 y 30 años, ciclos regulares sin anticoncepción o patología endocrina sobreagregada.

Población y muestra

La población a estudiar son mujeres postmenopáusicas y en edad reproductiva. Las mujeres postmenopáusicas se seleccionarán de la Clínica de Climaterio del Instituto Materno Infantil (IMI) de la ciudad de Bogotá durante el año de 1999. Para el control, se tomaron mujeres jóvenes del personal del laboratorio clínico de la institución (enfermeras o estudiantes de bacteriología), quienes no tuvieran trastornos del ciclo menstrual.

Se estudiaron 20 mujeres las cuales se repartieron en 2 grupos:

Grupo I: 10 mujeres perimenopáusicas con oleadas de calor.

Grupo II: 10 mujeres entre 20-30 años con ciclos regulares.

En ambos grupos se realizaron determinaciones de prolactina durante las horas de la noche, desde las 8 p.m. cada 3 horas hasta las 8 a.m. del día siguiente. La selección de la muestra se tomó de acuerdo a los criterios de inclusión tanto para el grupo I como para el II.

Técnica y procedimiento

Colección de la muestra:

Las pacientes en estudio fueron hospitalizadas, se llenó el formato de consentimiento informado, se obtuvo el registro de la historia clínica y previo reposo, se recolectaron las muestras de sangre cada 3 horas, así: 8 p.m., 11 p.m., 2 a.m., 5 a.m. 8 a.m., con registro de temperatura y pulso. Las muestras fueron guardadas para su congelación en el laboratorio de Endocrinología Reproductiva del IMI, para ser procesadas por el método fluroinmunométrico.

Técnica

El kit DELFIA prolactina es un ensayo fluoroinmunométrico que utiliza dos sitios en fase sólida, basado en la técnica directa del sandwich, en la cual dos anticuerpos monoclonales son dirigidos contra dos determinantes antigénicos distintos en la molécula de prolactina. Los antígenos marcados con europio son dirigidos hacia una zona antigénica diferente.

Gráfica 1. Grupo I; niveles de prolactina ng/ml

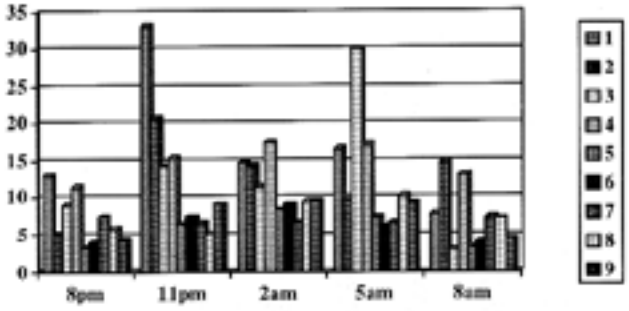


Tabla No. 1. Biorritmo de prolactina en mujeres perimenopáusicas.

Grupo I

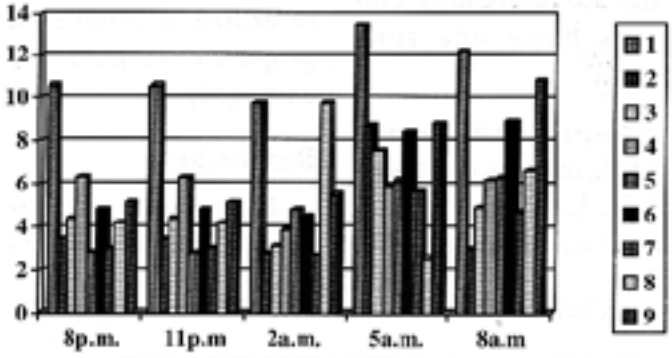
N	Edad	8 p.m.	11 p.m.	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	X DS
1	43	12.86	33.08	14.69	16.49	7.72	16.9+9.5
2	62	5.10	20.69	14.32	9.58	14.81	12.9+5.8
3	56	8.94	14.20	11.44	30.1	3.08	13.5+10.1
4	54	11.39	15.27	17.41	17.03	13.06	14.8+2.5
5	35	3.30	6.42	8.44	7.42	3.17	5.75+2.4
6	58	3.92	7.44	9.08	6.23	3.90	6.1+2.2
7	48	7.42	6.51	6.69	6.73	7.30	6.93+0.4
8	53	5.80	5.08	9.43	10.20	7.08	7.5+2.2
9	56	4.15	9.07	9.58	9.26	4.45	7.3+2.7
X DS	51.6+8.3	9.7+3.4	6.89+3.4	13.0+9.1	11.2+3.5	12.5+7.6	

Tabla No. 2. Biorritmo de prolactina en mujeres en vida reproductiva.

Grupo II

N	Edad	8 p.m.	11 p.m.	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	X DS
12	23	10.61	10.61	9.86	13.41	12.29	11.3+1.4
13	22	3.45	3.45	2.80	8.70	2.98	4.2+2.4
14	21	4.43	4.43	3.12	7.63	4.89	4.9+1.6
15	19	6.29	6.29	3.85	5.93	6.25	5.7+1.0
16	21	2.76	2.76	4.87	6.15	6.30	4.5+1.7
17	20	4.86	4.86	4.48	8.41	8.97	6.3+2.1
18	22	3.01	3.01	2.72	5.69	4.73	3.8+1.3
19	22	4.18	4.18	9.86	2.54	6.67	7.4+3.6
20	30	5.18	5.18	5.51	8.90	10.91	7.1+2.6
X DS	22.2+3.1	4.97+2.3	17.0+21.4	19.6+25.3	24.2+27.7	18.8+20.9	

Gráfica 2. Grupo II; niveles de prolactina ng/ml



Gráfica 3. Promedio comparativo de los niveles de prolactina ng/ml.

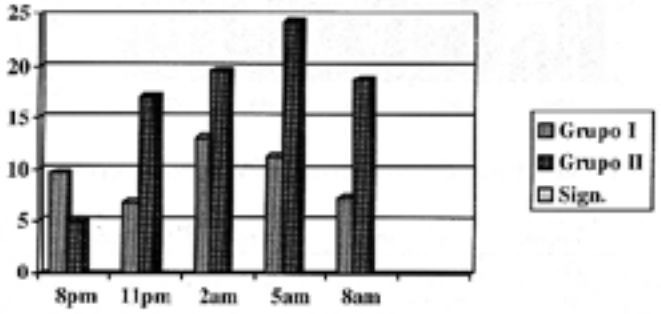


Tabla No. 3. Promedio comparativo de niveles de prolactina ng/ml.

Grupo	8 p.m.	11 p.m.	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	Promedio
I	9.71	6.98	13.08	11.23	7.26	NS
II	4.97	17.09	19.62	24.20	18.8	NS
Signif.	NS	NS	NS	NS	NS	

NS No significativo

Tabla 4. Terapia de suplencia hormonal y riesgo relativo de enfermedad coronaria

Autores	Año	Años de Menopausia	R.R.	Referencia
Sullivan JM.	1988		0.44	82
Gruchow HW.	1988		0.37	83
Mc Farland KF	1982		0.50	84
Lobo RA.	1990		0.50	81
Stampfer MJ	1991		0.56	80
WHI	2003	10 10-19 20	0.91 1.29 1.6	74

El procedimiento de dos pasos de incubación se hace necesario cuando la muestra de plasma contiene citrato o EDTA. La muestra se hace reaccionar primero con el aumento inmovilizado (un paso de incubación), se lavan las tiras, y a continuación los anticuerpos marcados con europio se hacen reaccionar con la prolactina enlazada (segundo paso de incubación).

La solución intensificadora disocia los iones de europio del anticuerpo, marcado en una solución donde estos forman unos quelatos altamente fluorescentes con los componentes de esta solución intensificadora. La fluorescencia es directamente proporcional a la cantidad de prolactina en la muestra (límite de referencia 0.90. Intervalo de confianza 97.5%, 2.3 ng/ml–11.5 ng/ml).

Estadística: Para las pruebas estadísticas se utilizó la prueba de chi cuadrado y de proporciones para evaluar las diferencias entre grupos.

Resultados

El grupo I (perimenopáusicas), tiene un promedio de 51.6 + 8.35 años y el grupo II de 22.2 + 3.15 años. El grupo I mantiene niveles de prolactina entre 9 y 12 ng/ml, con un ritmo circadiano entre las 2 a.m. y las 5 a.m. Tabla No. 1. Gráfica 1.

En el grupo II los niveles de prolactina se mantienen dentro de límites normales (4 a 18 ng/ml), con un ritmo circadiano entre las 11 p.m. y las 5 a.m., el pico de ritmo circadiano sobrepasa los límites aceptados como normales, encontrándose un promedio de 24 ng/ml. Tabla No. 2. Gráfica 2.

Al comparar los dos grupos, las perimenopáusicas mantienen niveles de prolactina por debajo de las pacientes en vida reproductiva y sin diferencias significativas (Tabla No. 3. Gráfica 3).

De los 20 casos estudiados fue necesario extraer dos casos, uno de cada grupo porque sus niveles mostraron elevación en la prolactina, muestran una pérdida de ritmo circadiano, y evaluados posteriormente, se confirmó un microadenoma hipofisario en la mujer postmenopáusica (Tabla No. 4. Gráfica 4).

Discusión

La prolactina es una hormona que tiene ritmo circadiano tal como ocurre con otras hormonas, pero, a diferencia de estas, su pico de secreción aparece más tardíamente. Su secreción empieza a elevarse alrededor de los 60 a 90 minutos de iniciado el sueño y llega a su máximo pico alrededor de 2 a 4 horas, alcanzando concentraciones hasta de un 50% de su nivel basal.

La prolactina, normalmente, presenta 14 pulsos en 24 horas o un pulso cada 95 minutos. Mantiene una forma bimodal,

con un pico en las horas de la mañana y otro durante la noche después del sueño. El incremento nocturnal de prolactina es debido más a un aumento en el peso del pulso que a su frecuencia19. Recientes estudios sugieren que la regulación episódica de prolactina, es debida al sueño por un lado y al ritmo circadiano propio de la hormona por el otro20. En pacientes con prolactinoma, la secreción permanece pulsátil pero se pierde el ritmo, como los demuestra los dos casos del presente estudio21. Datos humanos y experimentales sugieren que la periodicidad de los pulsos de prolactina es controlada al nivel de las células mamotropas por conexiones a nivel hipotalámico22.

Los niveles de prolactina están elevados antes y después de la pubertad más en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia, presumiblemente, es debida a los niveles de estrógenos. Algunas mujeres no muestran fluctuaciones durante el ciclo menstrual, sin embargo, los niveles de prolactina se elevan en fase luteal más que en la fase folicular23, con disminución en la frecuencia del pulso durante la fase luteal. Estas fluctuaciones son debidas, por una parte, a los niveles de estrógenos y por otra, a los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Durante la fase luteal, la prolactina muestra un moderado grado de sincronía con la hormona luteinizante (LH), sugiriendo una secreción paralela a la respuesta de la GnRH24. Esta sincronía se pierde en mujeres con prolactinomas y por lo tanto el ritmo circadiano, como lo muestra los dos casos del presente estudio. Esta evidencia apunta a que la secreción de prolactina interviene en la función ovulatoria, demostrándose niveles aumentados de prolactina en el endometrio durante la fase luteal.

Los niveles de prolactina y su ritmo circadiano, disminuyen durante la perimenopausia como se demuestra en el presente estudio. Sin embargo, sus niveles después de la menopausia ha sido controversial, para algunos autores sufren modificaciones desde disminución25, sin cambio26 o aumento27 a media que pasa edad28. Para los hombres, hay una discreta elevación después de los 45 años. Los diferentes estudios sugieren que esta elevación es debida a una hiperplasia de las células mamotropas y explica en parte la coexistencia con hipotiroidismo primario en este grupo etario29. La terapia hormonal de reemplazo se encuentra asociada a un aumento de prolactina cuando se compara quienes no toman estrógenos, desconociéndose cuáles modificaciones tendría sobre el ritmo circadiano. En este punto, se debe tener en cuenta que los medicamentos antipsicóticos, antidepresivos y algunos hipertensivos elevan la prolactina.

Conclusión

La prolactina mantiene un ritmo circadiano durante la noche, elevándose entre las 2 y las 5 a.m. Las mujeres perimenopáusicas mantienen niveles por debajo de los de las mujeres en vida reproductiva sin ser significativa esta diferencia y está de acuerdo con lo reportado en la literatura, según la cual en el período de oleadas de calor hay una disminución de la prolactina. Se encontró un caso de hiperprolactinemia en cada grupo y se confirmó en ellos la pérdida del ritmo circadiano.

Referencias

1. Fuente, de la P. Climaterio y menopausia. Conceptos actuales. Tribuna Médica. 1989; 80(1):15-18.
2. Jawin, T. Clark. Prolactina en el suero y la edad. Valores basales y cambios con el uso de estrógenos e hipotiroidismo. J Gerant Med Sciences. 1989; 44: 131-135.
3. Cano A. et al. Efectos exógenos y endógenos de la hormona gonadotropina liberadora sobre la secreción de prolactina en mujeres perimenopáusicas. Gynecol. Obstet. Invest. 1988; 26: 308-318.
4. Martínez J. Relación entre síntomas fisiológicos, ginecológicos, hormonales en desórdenes perimenopáusicos. Neurol Psquiatr Cienc Afines. 1993; 21: 131-142.
5. Sezer Al. Correlación de la hormona liberadora luteinizante, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante y los niveles de prolactina en plasma de mujeres de ciclo menstrual. Am. J. Obstet Gynecol. 1981; 141: 362.
6. Ramsay IAN. Endocrinología y metabolismo. Editorial Toray. Barcelona, 1981.
7. Vélez H. Fundamentos de medicina. Endocrinología. Tercera edición. Medellín. 1988. CIB.
8. Yafe E. Endocrinología de la reproducción. Editorial Panamericana. Buenos Aires. 1994.
9. Couzinet B. Efecto del polipéptido intestinal, TRH y Dopamina sobre la secreción de prolactina en mujeres postmenopáusicas. Acta Endocrinológica. 1979; 121: 235-240.
10. Duvilanski B.H. Papel del óxido nítrico en el control de la liberación de prolactina por la adenohipófisis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995; 92: 170-174.
11. Coremblum B. Diagnóstico y manejo de infertilidad y amenorrea. American Association for Clinical Chemistry. 1985; 4: 59.
12. Guyton A.C. Tratado de fisiología médica. Editorial Interamericana. Sexta edición. Barcelona. 1984.
13. Steger R. Hormonas sexuales en mujeres de edad. Endocrinol Metab Clin. 1987; 16: 1004-1006.

14. Rance N. Hipertrofia de Neuronas que expresan el gen receptor del estrógeno en el hipotálamo humano. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 67: 320-322.
15. Frishman N. Las oleadas de calor, fisiopatología y tratamiento. R.S. Med. 1995; 8: 132-134.
16. Botella–Llusia. La edad crítica, climaterio y menopausia. Editorial Salvat. Madrid. 1991.
17. Ganong W. Fisiología médica. Editorial Manual Moderno. México 1994.
18. Wallao O. Kit DELFIA de prolactina. Métodos 1990.
19. Vedhguis JD, Johson ML. Operating characteristic of the hypothalamo pituitary gonadal axis in men: circadian ultradian and pulsatil release of prolactin and its temporal coupling with luteinizin hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 67: 116-123.
20. Van Cauter E, Retetoff S. Multifactorial control of the 24 hour secretory profiles of pituitary hormones. J Endocrinol Invest. 1985; 8: 381-391.
21. Klibanski A,Beitins IZ et al. Gonadotropin and prolactin pulsations of hyperprolactinemic women before and during bromocritine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 1984; 58: 1141-1147.
22. Samuel MH, Kleinschmidt-Demaster B et al. Pulsatil prolactin secretion of hyperprolactinemia due to presumed pituitary stalk interruption. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73: 1289-1293.
23. Brumsted JR, Riddick DH. Prolactin and the human menstrual cycle. Semin Reprod Endocrinol 1992; 10: 220-227.
24. Braund W, Roeger DC, Judd SJ. Synchronous secretion of luteinizing hormone and prolactin in the human luteal phase: neuroendocrin mechanisms. J Clin Endocrinol Metab. 1984; 58: 293-297.
25. Reyes FL, Winter JDS, Fariman C. Pituitary ovarian relatioship preceding the menopause. Am J Obstet Gynecol 1977; 129: 557-564.
26. Batrinos ML, Panitzsa-Flagia C, Pitoulis S. et al. Pituitary hormonal profile in menopause. Maturitas. 1979; 1: 235-245.
27. Govoni S, Pasinetti G, Trabuchi M. et al. Plasma prolactin concentrations in a large population of healthy old people. Br Med J. 1983; 287: 1107.
28. Vekemans M, Robyn C. Influence of age on serum prolactin levels in women and men. Br. Med J. 1975; 4: 738-739.
29. Sawin CT, Carlson HE, Geller A et al. Serum prolactin and aging: basal values and changes with estrogen use and hypothyroidism. J Gerontol. 1989; 44: 131-135.