

Síndrome de fibromialgia: un nuevo trastorno neuroendocrino

Fibromyalgia Syndrome. A new neuroendocrine disorder

ALVARO FORTICH, NELSON ALVIS, DARÍO MÉNDEZ CARTAGENA

Resumen

Objetivo: describir los principales hallazgos clínicos y paraclínicos de una serie de 209 pacientes que ingresaron a los servicios ambulatorios y/o hospitalarios del Hospital Naval de Cartagena de Indias, entre marzo de 1996 y febrero de 2002, los cuales fueron diagnosticados como síndrome de fibromialgia (SFM).

Material y métodos: se diseñó un estudio descriptivo de seguimiento de cohortes de pacientes con SFM, para los cuales se aplicaron los criterios del *American College of Rheumatology* como definición de caso. En ellos se registraron de manera sistemática los signos y síntomas que presentaron y refirieron al momento de la consulta y durante los controles respectivos. Se tomaron muestras para la determinación de niveles séricos de hormonas: prolactina, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y hormonas tiroideas. Se realizó seguimiento sistemático, registrando los datos en una hoja de cálculo de Excel 7.0 y se analizaron dichos datos usando las herramientas de este software.

Resultados: de los pacientes reclutados, (n=209) con edades que oscilaron entre 15 y 67 años 94.3% eran mujeres y 5.7% hombres. A pesar de la existencia de casos en las edades extremas, 78.8% de los casos se presentaron entre los 20 y 45 años de edad, es decir que se trata de una patología que se presenta principalmente en mujeres entre la tercera y quinta décadas de la vida. Se identificaron un total de 25 síntomas. De ellos 78.3% presentó entre 9 y 16 y fue identificado un nuevo punto doloroso localizado en el quinto espacio intercostal izquierdo sobre la línea para esternal, evidente en 93.75% de los pacientes. De igual forma se determinaron valores de DHEA-S (n = 40) los cuales oscilaron entre 29 y 186 ug/dL (media = 103ug/dL) distantes de las concentraciones normales para la edad y el sexo establecidas en los estudios revisados, y de prolactina (n= 80) en ellos 32.5% presentaron valores normales de prolactina y se observó una leve hiperprolactinemia (20.1 a 40 ng/ml) en 57.5% de los pacientes.

Conclusiones: se halló un nuevo punto doloroso (punto F), e igualmente se confirmó la alteración de dos hormonas importantes en nuestra economía: DHEA-S y prolactina. Iniciamos un nuevo estudio en las disciplinas endocrinas que creemos sirva para enriquecer el conocimiento de esta nueva patología, cada vez más compleja pero igualmente incapacitante para nuestros pacientes. Seguiremos en el empeño en explicar este síndrome, el cual consideramos una nueva enfermedad neuro-endocrina. (*Acta Med Colomb* 2004;29:102-107)

Palabras claves: fibromialgia, DHEA-S, prolactina, punto F.

Abstract

Objective: Describe the principles of clinical and laboratory findings of one series of 209 patients who entered the ambulatory and/or hospital services of the Naval Hospital of Cartagena de Indias; between March 1996 and November 2002, with the diagnosis of Fibromyalgia Syndrome, FMS.

Dr. Alvaro Fortich Revollo: Jefe Servicio Endocrinología, Hospital Naval de Cartagena; Dr. Nelson Alvis Guzmán: Profesor Ciencias Económicas, Universidad de Cartagena; Dr. Darío Méndez Cuadro: Profesor Universidades Cartagena y Rafael Núñez. Cartagena.

Correspondencia Dr. Alvaro Fortich Revollo

E-mail: alvarof@corn.edu.co

Recibido: 13/02/2004. Aceptado: 21/07/2004.

Methods and materials: A descriptive follow up study of patients with FMS cohorts was designed applying the criteria of the American College of Rheumatology as case definition. Signs and symptoms were recorded and referred to at the moment of the appointment and during the appropriate controls. Samples were taken to determine hormones levels: Prolactin, DHEA-S and thyroid hormones. A systematic follow up was carried out recording the data in an Excel calculus sheet 7.0. Those data were later analyzed with software tools.

Results: Patients (n=209) between ages 15 and 67, 94.3% women and 5.7% men. In spite of the extreme ages, 78.8% of the cases presented were between the ages of 20 and 45, which means that we are dealing with a pathology seen mainly in women in the third and fifth decade of their lives. A total of 25 symptoms were identified, of which 78.3% were seen between 9 and 16. A new painful point was identified located in the fifth space of the left intercostals over the sternum line, which was evident in 93.7% of the patients. Endocrine disorders were also evident in these patients. DHEA-S (n=40) values were determined between 29 and 186ug/dl (Mean=103 ug/dl) distant from the normal concentrations for age and gender established in the studies reviewed.

Conclusion: A new painful point was found (Point F). Likewise, alterations of two fundamental hormones: Prolactin and DHEA-S. We started a new study on endocrine disciplines; we believe that this study will be very useful to enhance the knowledge about this new pathology, which every time is more complex and disabling for our patients. We will continue our efforts to further explain this syndrome that we consider a new endocrine disease. (Acta Med Colomb 2004;29:102-107)

Key words: fibromyalgia, DHEA-S, prolactine, point F.

El síndrome de fibromialgia (SFM) ha sido descrito como un agregado de signos y síntomas caracterizados esencialmente por la presencia de dolor difuso en ciertos puntos anatómicos el cual presenta una exagerada respuesta a la digitopresión, expresando formas clásicas de dolor crónico; además se expresa como alteraciones neurovegetativas y desórdenes neuro-endocrinos de los estados de ánimo y del sueño. Los criterios para el diagnóstico fueron acordados por un comité de expertos el cual presentó una propuesta que diagnostica al síndrome con la identificación de al menos 11 de 18 puntos gatillo y otros síntomas relacionados (1). Diferentes teorías se han centrado en la etiología del SFM, explicándolo como un fenómeno de hiperexcitabilidad neuronal, sobre-expresión de algunos péptidos y neurotransmisores del dolor, que se manifestarían como un síndrome de dolor crónico con alteración de los estímulos nociceptivos. Además, los pacientes presentan alteración del sistema regulador del estrés (eje hipotálamo -hipófisis- adrenal, HPA) con respuestas atípicas de ansiedad, depresión, trastornos del sueño y de la vida de relación (2). Las investigaciones inicialmente se desarrollaron en adultos pero posteriores estudios identificaron la presencia del SFM en infantes y adolescentes, con características similares a la de los mayores de edad (3).

En Latinoamérica son escasas las investigaciones referentes a esta entidad, sin embargo, son cada vez más frecuentes las visitas de estos pacientes a la consulta rutinaria de los centros ambulatorios de los servicios de medicina interna o de urgencias de nuestros hospitales. Admitida la estrecha relación del SFM con los procesos de estrés, y ubicados en el contexto colombiano, escenario de perennes episodios de múltiples formas de violencia generadoras de estrés, hemos desarrollado, a través de los últimos siete

años, un protocolo para la detección y seguimiento de pacientes con SFM en la costa caribe colombiana. Ello ha permitido, conformar una cohorte histórica que ha facilitado estudiar esta patología e identificar las características semiológicas de los pacientes, correlacionándolas con alteraciones endocrinas que se han logrado establecer.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo de seguimiento de cohortes de una serie de 209 pacientes que asistieron al servicio de consulta externa de un hospital de alta complejidad (Hospital Naval de Cartagena de Indias, Colombia), a quienes se les diagnosticó síndrome de fibromialgia (SFM).

El universo poblacional lo constituyen 25.000 afiliados al sistema de salud de las Fuerzas Armadas, en el área de la costa caribe colombiana, que están bajo la jurisdicción del Hospital Naval de Cartagena de Indias. Esta institución atiende todo tipo de pacientes de segundo y tercer niveles de complejidad y posee un servicio especializado para el tratamiento de pacientes con problemas neuroendocrinos. La población de estudio se integró por pacientes de ambos géneros, de estratos socioeconómicos medios, que cumplieron los criterios de inclusión para SFM, previamente definidos.

El estudio se orientó al registro de signos y síntomas clásicos del síndrome y a la caracterización de nuevos hallazgos clínicos y paraclínicos. En los registros paraclínicos se analizaron los niveles séricos de DHEA-S y prolactina.

Criterios de inclusión

El diagnóstico de fibromialgia fue definido, en todos los casos, con base en los criterios del *American College of Rheumatology* (1).

Criterios de exclusion

Se establecieron como parámetros de exclusion:

- Pacientes con antecedentes o signos clínicos de hipotiroidismo.
- Pacientes en estado crítico.
- Pacientes tiroidectomizados.
- Otros signos de fibromialgia secundaria
- Pacientes en tratamiento con corticoesteroides o por alteraciones reumáticas tipo lupus o artritis reumatoide
- Pacientes en posoperatorios recientes o con antecedentes de politraumas
- Pacientes en tratamiento psiquiátrico por alteraciones del estado de ánimo.

Los hallazgos clínicos y paraclínicos de estos pacientes, se registraron entre marzo de 1996 y enero de 2002. Durante este período se realizaron controles clínicos y paraclínicos a los pacientes con espacios de entre dos y tres meses, de acuerdo con la prioridad de la consulta. Sin embargo, los casos que requirieron urgencias también fueron registrados y atendidos para la solución de sus crisis. Los registros clínicos se orientaron hacia la detección de presencia o ausencia de signos y síntomas, identificando su nivel de severidad y correlacionándolos con signos neurológicos, cardiovasculares y endocrinológicos. Para la valoración de pacientes con trastornos de ansiedad y depresión se utilizó la escala de Hamilton (4). Para la valoración de hipertensión muscular se consideró lo descrito por Merskey (1994), quien la define como espasmos musculares dolorosos similares a los observados en pacientes con lesiones de médula espinal y correlacionados por Kovac para su identificación (5).

Dado hallazgos preliminares en estudios previos (16), se realizó una búsqueda de un nuevo punto doloroso, con características similares a las descritas en el síndrome de Tietze (6) y considerando lo descrito para dolor en SFM (7,8). Este nuevo punto, denominado punto F, se considera un hallazgo semiológico al que debe determinarse su validez diagnóstica.

Se tomaron muestras para DHEA-S, hormonas tiroideas, y prolactina. En un subgrupo de pacientes se analizaron densitometrías óseas con un equipo LUNAR DPX, TAC cerebral (General Electric), ecocardiogramas y electrocardiogramas.

Para la determinación de dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S) se utilizó el método inmunoradiométrico (IRMA) con reactivos COAT-A COUNT- de DPC para DHEA-S. Para la DHEA-S el procedimiento consiste en la competencia entre DHEA-S-¹²⁵I con DHEA-S del suero del paciente por un sitio para un anticuerpo específico del tubo muestra. El tubo es llevado a un Contador Gamma: 150 Comp-MGC Modelo-1. siendo el conteo inverso a la cantidad de DHEA-S en el paciente. La cantidad se determina comparando las cuentas con la curva de calibración.

Para la tabulación de signos y síntomas se registraron sistemáticamente los eventos de mayor frecuencia referi-

dos por los pacientes durante su consulta al Servicio de Endocrinología del Hospital Naval de Cartagena de Indias, Colombia. Los datos fueron tabulados en una hoja electrónica de Excel 7.0 y para el análisis se usaron las herramientas de análisis de datos, siendo presentados los resultados en tablas y gráficas generadas en forma automatizada.

Resultados

La edad de los pacientes (n = 209) osciló entre 10 y 67 años con una media de 36 años (DS = 11) (Figura 1). De estos pacientes 94.3% eran mujeres y 5.7% hombres. A pesar de la existencia de casos en las edades extremas, 78.8% de los casos se presentaron entre los 20 y 45 años de edad, es decir que se trata de una patología que se presenta principalmente en mujeres entre la tercera y quinta décadas de la vida (Tabla 1). En la Tabla 2 se describen características generales de los pacientes como la ocupación y el estado civil.

Se logró identificar un total de 25 signos y síntomas (Tabla 3). Los pacientes presentaron entre 5 y 22 signos y/o síntomas; sin embargo 78.8% presentó entre 9 y 16. En 93.75% de los pacientes se logró identificar un nuevo punto doloroso, que denominamos punto F, ubicado en el quinto espacio intercostal izquierdo sobre la línea paraesternal, siendo un signo tan importante como la cefalea. Además, se halló disfunción de la articulación temporomandibular (ATM), vértigos severos y síncope. Otro hallazgo importante es la disfunción sexual presentada por 38% de los pacientes y los problemas de la articulación temporomandibular presentes en 27.5% de ellos. De igual modo, 10.6% de los pacientes presentaron síncope durante este período de estudio.

En los hallazgos paraclínicos se dgtacan las mediciones de prolactina y DHEA-S. En cuanto a la prolactina, se determinaron niveles en 80 pacientes, 32.5% de los pacientes presentaron valores normales de prolactina y se observó una leve hiperprolactinemia (20.1 a 40 ng/ml) en 57.5% de

Tabla 1. Distribución por edad y género de pacientes con SFM Cartagena de Indias 1996 - 2002.

Grupo edad	F	%	M	%	Total	%
15 a 19	13	6,3	.	0,0	13	6,3
20 a 24	14	6,9	.	0,0	14	6,9
25 a 29	26	12,5	5	2,5	31	15,0
30 a 34	35	16,9	4	1,9	39	18,8
35 a 39	40	19,4	3	1,3	43	20,6
40 a 44	31	15,0	3	0,6	34	15,6
45 a 49	14	6,9	.	0,0	14	6,9
50 a 54	8	3,8	.	0,0	8	3,8
55 a 59	5	2,5	.	0,0	5	2,5
60 +	8	3,8	.	0,0	8	3,8
Total	194	93,8	15	6,3	209	100,0

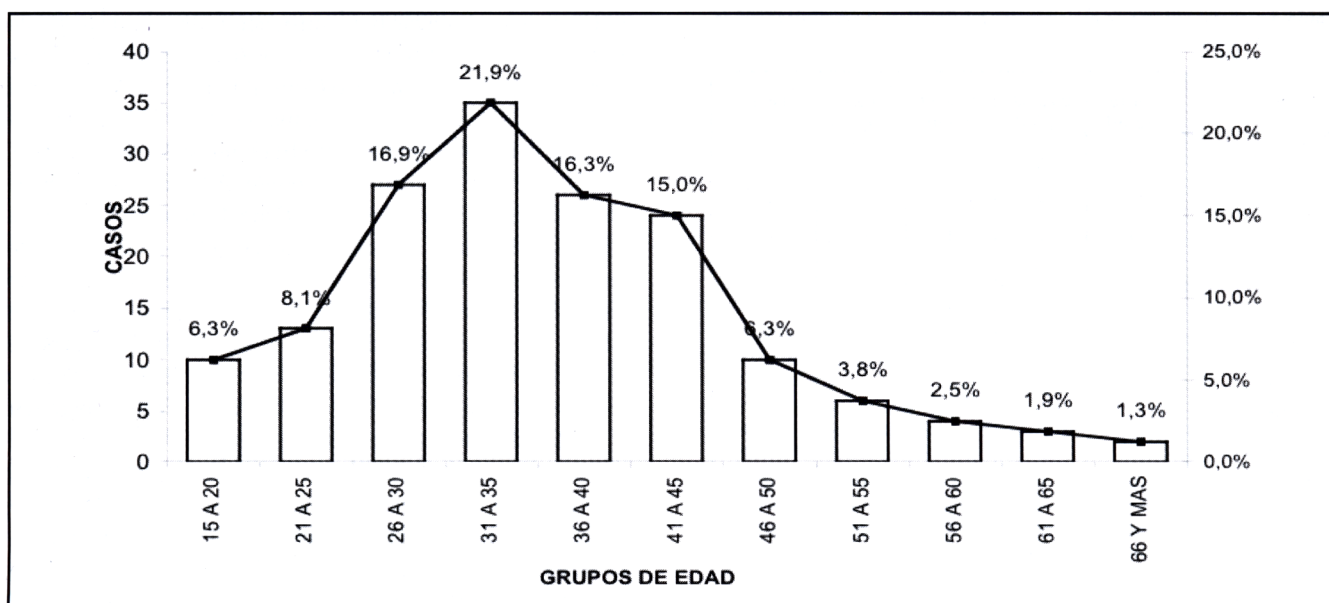


Figura 1. Edad de pacientes con SFM. Serie Hospital Naval Cartagena de Indias. 1996-2002.

los pacientes y en 10.1% la hiperprolactinemia estuvo por encima de 40 ng/ml (Tabla 4). Además, utilizando una prueba de Chi cuadrado se analizó la asociación entre grupos de edad y rangos de concentración de prolactina, sin que ésta fuera significativa. Se determinaron valores de DHEA-S en un grupo de 40 pacientes con edades que oscilaron entre 17 y 67 años, el valor máximo encontrado fue de 186 ug/dL y el mínimo de 29 ug/dL, con una media de 103 ug/dL, sin que se hallara correlación entre los valores de DHEA-S y la edad de los pacientes con SFM, como se observa en las personas sanas (9) (Figura 2).

Tabla 2. Pacientes con SFM según estado civil y ocupación. Cartagena de Indias 1996-2002.

		Frecuencia	(%)
Ocupación	Ama de casa	77	37%
	Administrador	24	11%
	Profesional	30	14%
	Estudiante	25	12%
	Oficinista	24	11%
	Comerciante	14	7%
	Secretario	9	4%
	Auxiliar de servicios	4	2%
	Educador	1	1%
	Modista	1	1%
Estado civil	Casado	134	64%
	Soltero	52	25%
	Separado	17	8%
	Union libre	2	1%
	Viudo	4	2%

Discusión

Al contrastar los hallazgos de este estudio con los descritos en la literatura internacional, se observan importantes coincidencias con referencia a frecuencias y tipos de signos y síntomas que caracterizan la enfermedad (10-14). Igualmente se observa que la evolución del síndrome es

Tabla 3 Signos y síntomas registrados en pacientes con SFM. Cartagena de Indias 1996-2002.

	Signos y síntomas	Frecuencia (%)
1	Cefalea	93,75
2	Punto F	93,75
3	Vértigo	85,00
4	Parestesias	79,38
5	Precordialgia	71,25
6	Hipertonía	69,38
7	Insomnio	68,75
8	Ansiedad	59,38
9	Frialdad	59,38
10	Sudoración	53,13
11	Gastralgia	51,88
12	Fatiga muscular	46,88
13	Taquicardia	43,75
14	Depresión	42,50
15	Disnea	41,88
16	Colon irritable	40,63
17	Frigidez/impotencia	38,13
18	Disturbios menstruales	36,25
19	Dismenorrea	33,75
20	Estreñimiento	31,88
21	Mal humor	25,63
22	Disfunción ATM	27,50
23	Anorgasmo	15,00
24	"Ictus esofágico"	12,50
25	Síncope	10,63

Tabla 4. Concentraciones de prolactina en pacientes con SFM, Cartagena de Indias 1996-2002.

Grupo edad	1 a 19 ng/ml	20 a 39 ng/ml	40 a 59 ng/ml	60+ ng/ml	Total
15 a 19	4	3			7
20 a 24	1	2			3
25 a 29	4	7	1		12
30 a 34	1	11		1	13
35 a 39	5	8	2	1	16
40 a 44	4	5	1		10
45 a 49	4	5			9
50 a 54		2	1	1	4
55 a 59	1	1			2
60 +	2	2			4
Total	26	46	5	3	80

muy variable e igualmente el pronóstico a largo plazo no es bueno (6). Es menester considerar todos los procesos fisiopatológicos que inician con un medio ambiente hostil para el paciente, con eventos frustrantes, y una predisposición a estas noxas. Se nota de igual forma como el SFM es más frecuente en el género femenino en una relación de 16.5 a 1, muy similar a lo hallado en el estudio de Wolfe *et al* (15). Esta alta frecuencia en mujeres, representa una evidencia de cómo los cambios de roles les estén "pasando cuentas" a la mujer por la transformación histórica de su desempeño, en una sociedad cada vez más exigente para ellas.

Es valioso destacar la identificación de un nuevo punto doloroso, que igualmente habíamos descrito 10 años antes, y presentado en el Congreso Colombiano de Reumatología en Bogotá en 1993 (16). Llama la atención la elevada frecuencia de este signo (punto F) en nuestra serie (93,7%), lo cual lo convertiría en un signo de obligada búsqueda en estos pacientes, toda vez que tiene la mayor frecuencia junto con la cefalea. Es importante correlacionar este punto con fenómenos dolorosos en el área torácica anterior como los descritos en el síndrome de Tietze relacionado con estados de estrés elevados (17) y otras descripciones de dolor torácico tipo costocondritis con alteraciones de estrés postraumático que tendremos que revisar a futuro para dar la validez diagnóstica de este signo.

La leve pero significativa elevación de prolactina (PRL), presente en 65% de nuestros pacientes, evidencia los eventos neuro-endocrinos asociados a la elevación de la hormona y que se relacionan con estados de dolor crónico. Igualmente, representaría un estado precoz de elevación de TRH en pacientes que en el futuro desarrollarían un hipotiroidismo, entidad muy relacionada con el SFM (18), o por inhibición de la acción y proliferación sobre los lactotrofos hipofisarios (19).

Las acciones cronobiológicas que representan el padecer una patología crónica como el SFM, e igualmente el papel que puedan desempeñar estos disturbios sobre los niveles de la dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S) en las patologías que identifican al estrés, son considerados en este estudio. El impacto sobre esta hormona, demostrado en animales de experimentación y en humanos (20, 21), se evidencia en nuestros pacientes, los que en su mayoría, en

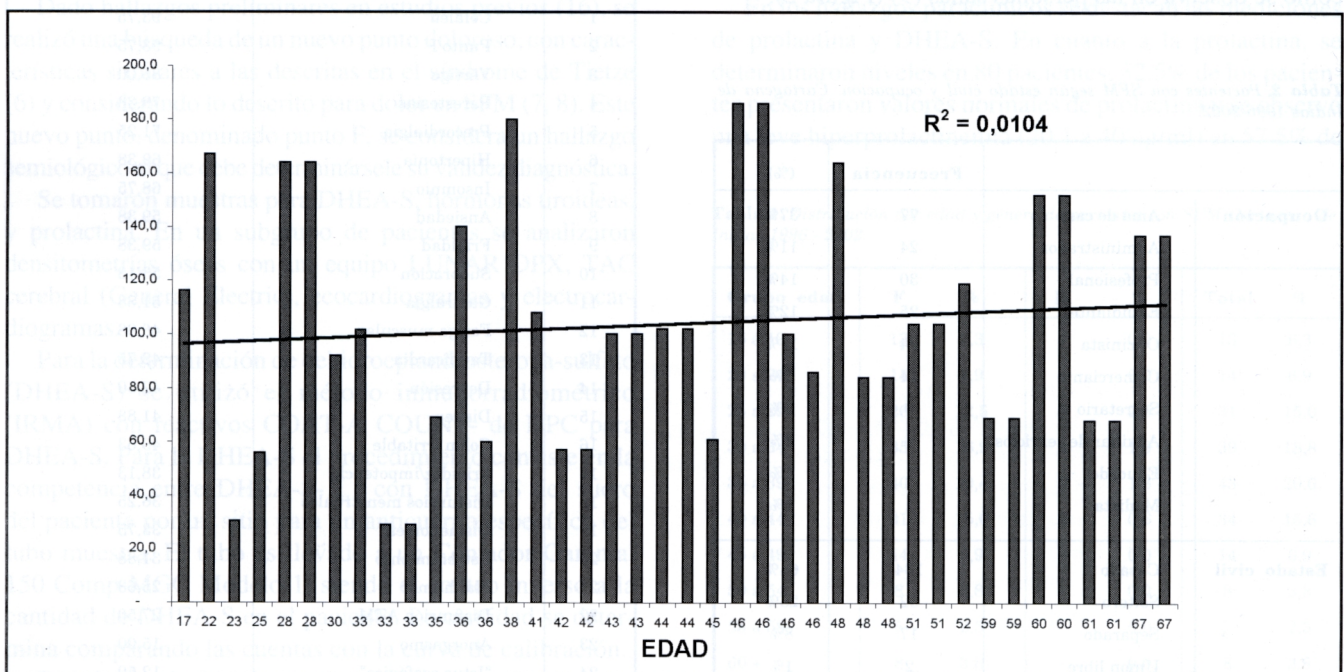


Figura 2. DHEA-S según edad en pacientes con SFM, Cartagena de Indias, 1996-2002.

un período intermedio de su vida, presentan descensos que emulan los de edades seniles y sus niveles séricos de DHEA-S se alejan de los patrones normales. La DHEA-S es una hormona que desciende con los años y representa el lento ocaso glandular que acompaña los procesos senescentes de nuestro programa biológico (22). Su estudio, nos demuestra las correlaciones entre el sistema endocrino y otros sistemas: la modulación, el equilibrio. Su descenso representa el estrés de los padecimientos crónicos (23-25), y el discurrir del envejecimiento en el humano como parte de nuestra fisiología (26-27).

Los fenómenos de ansiedad y depresión hacen parte de la gran mayoría de enfermedades crónicas que generan dolor. El SFM no es ajeno a ello, a su vez estos síntomas se correlacionan con el insomnio como lo expresan algunos autores (28).

Encontramos otro síntoma importante por su localización y las molestias que representa, la disfunción de la articulación temporo-mandibular (ATM) con un 27.5% en su frecuencia, éste se asocia con vértigos, incrementa la cefalea ya existente y puede producir acúfenos (29).

Se resalta la frecuencia de trastornos de la sexualidad, específicamente frigidez en la mujer e impotencia en el hombre, ambas relacionadas con bajas frecuencias de orgasmos (más de cinco relaciones sexuales anorgásmicas) y que no fue registrada, lo cual amerita un estudio específico para este trastorno.

Igual de representativos fueron los síntomas cardiovasculares que generaron consultas cardiológicas en los servicios de urgencias, representando altos costos, toda vez que fue necesario descartar patologías coronarias.

Por último se destaca la presencia de síncope que, aunque poco frecuente, es trascendental y angustiante para el paciente y genera algoritmos de diagnóstico más complejos, que incrementan costos en el manejo de estos pacientes. Muchos de ellos presentaron episodios de vértigos severos asociados a síntomas neurovegetativos que pueden ser los primordios para la pérdida transitoria del conocimiento en algunos casos.

En síntesis se encontró un nuevo punto doloroso (punto F), e igualmente confirmamos la alteración de dos hormonas fundamentales en nuestra economía: DHEA-S y prolactina.

Iniciamos un nuevo estudio en las disciplinas endocrinas que creemos sirva para enriquecer el conocimiento de esta nueva patología, cada vez más compleja pero igualmente incapacitante para nuestros pacientes. Seguiremos en el empeño en explicar este síndrome, el cual consideramos una nueva enfermedad neuro-endocrina.

Referencias

- Wolfe F, Smythe H A, Yunus M B, et al. The American College of Rheumatology. 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
- Pillemer S, Bradley L, Crofford L, Moldofsky H, Chrousos G. The Neuroscience and endocrinology of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40:1928-39.
- Siegel D, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescent: Clinical feature at presentation and status follow-up. *Pediatric* 1998;101:377-82.
- Beck AT, Rial WY, Ricketts K. Short form of depression inventory: cross validation. *Psychological Reports* 1974;34:1184-6.
- Kovac C, Krapf M, Ettlin T, Mennet P, Stratz T, Müller W. Methods for detection of changes in muscle tonus. *Z. Rheumatol* 1994;53:26-36.
- HL Kayser. Tietze's syndrome. A review of literature. *American Journal of Medicine*, New York 1956;21:982-9.
- Travell J, Rinzler SH. The myofascial genesis of pain. *Postgraduate Med* 1952;11:425-34.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press 1994.
- De Peretti E, Forest MG. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:572-7.
- Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett R, Caro X, Goldenberg D, Russell J, Yunus M. Health status and disease severity in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40:1571-79.
- Bengtsson A, Backman E, Lindblom B, Skogh T. Long Term Follow - up of fibromyalgia patients. *J Musculoskeletal Pain* 1994;2:67-80.
- Felson DT, Goldenberg D. The natural history of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:1522-26.
- Henriksson CM. Long Term effect of fibromyalgia on every day life: a study of 58 patients. *Scand J Rheum* 1994;23:36-41.
- Kennedy M, Felson DT. A prospective long term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 682 - 685
- Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett R, Caro X, Goldenberg D, Russell J, Yunus M. A prospective multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40:1560-70.
- Fortich A. Identificación de un nuevo punto doloroso en pacientes con síndrome de Fibromialgia. Ponencia cuarto congreso Colombiano de Reumatología Bogotá 1993.
- Nijman JJ. (Non-cardiac chest pain of unknown origin: prevalence and natural course). Onverklaarde niet-cardiale pijn op de borst: prevalentie en natuurlijk beloop. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:123. *Comment On: Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2468-72.
- Tohei A, Vandegarde B, Arbogast LA, Voogt JL. Calcitonin inhibition of prolactin in lactating rats: Mechanism of action. *Neuroendocrinology* 2000;71:327-32.
- Ren Y, Chien J, Sun YP, Shah GV. Calcitonin is expressed in gonadotropes of the anterior pituitary gland: its possible role in paracrine regulation of lactotrope function. *J Endocrinol* 2001;17:217-28.
- Svee F, Porter JR. The actions of exogenous Dehydroepiandrosterone in experimental animals and humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;218:174-91.
- Kroboth PD, Salck FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999;39:327-48.
- De Peretti, MG Forest, Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:572-7.
- Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prévost AT, Wass JAH, Herbert J, Krishna V. Chatterjee Improvement in Mood and Fatigue after Dehydroepiandrosterone Replacement in Addison's Disease in a Randomized, Double Blind Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4650-56.
- Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Candas B. Effect of 12-Month Dehydroepiandrosterone Replacement Therapy on Bone, Vagina, and Endometrium in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3498-505.
- Arlt W, Callies F, Van Vlijmen JC. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
- Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, Allen S, Krause G. Dehydroepiandrosterone Replacement in Aging Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1527-33.
- Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age [published erratum appears in *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2799] *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1360-7.
- Peres MFP, Young WB, Kaup AO, Zukerman E, Silberstein SD. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine *Neurology* 2001;57:1326-1328.
- Kopp S. Neuroendocrine immune and local responses to temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2001 ;15:928.