

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ И ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У МУЖЧИН С СИНДРОМОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Е. Н. ГИНИЯТУЛЛИНА, Л. Я. РОЖИНСКАЯ, Л. К. ДЗЕРАНОВА, Н. Г. МОКРЫШЕВА,
Н. И. САЗОНОВА, Г. С. КОЛЕСНИКОВА, А. Д. ДОБРАЧЕВА, Н. П. ГОНЧАРОВ

ФГУ Эндокринологический научный центр,
(дир. — академик РАН и РАМН профессор И. И. Дедов), Москва

Наиболее очевидной причиной снижения МПК у мужчин, так же как и у женщин, является гипогонадизм. Существуют данные о взаимосвязи между продолжительностью гипогонадизма и величиной потери костной массы. Несмотря на широкую освещенность проблемы остеопении и остеопороза у женщин с гиперпролактинемией (ГП), существует немного исследований, посвященных этому же вопросу у мужчин. Цель исследования — оценить биохимические параметры костного метаболизма, минеральную плотность кости (МПК) у мужчин с гиперпролактинемией опухолевого и неопухолевого генеза.

Исследованы МПК тел позвонков (L_1-L_4), бедренной кости, уровни остеокальцина и С-терминального телопептида коллагена типа I (СТХ), а также содержание общего кальция, ионизированного кальция и щелочной фосфатазы у 24 мужчин с ГП различного генеза до и после терапии каберголином, а также у 17 мужчин из группы контроля.

Выявлено достоверное снижение МПК в поясничных позвонках и бедре по сравнению со здоровыми мужчинами ($p=0,000052$ и $p=0,002718$ соответственно). Не выявлены различия между группами по биохимическим маркерам костного метаболизма.

Данные нашего исследования подтвердили прирост МПК в телах позвонков и проксимальных отделах бедренной кости на фоне терапии каберголином в течение 24 месяцев ($p=0,003$ и $p=0,027$ соответственно).



Остеопороз занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний по распространенности инвалидизации и причине летальности [1].

Наиболее часто остеопороз встречается среди лиц старше 50 лет — это так называемый первичный остеопороз (постменопаузальный и сенильный). Среди лиц молодого и среднего возраста преимущественно выявляют вторичный остеопороз, в структуре которого значительное место занимают различные формы гипогонадизма (ГГ), в том числе и гиперпролактинемического (ГПГ).

До недавнего времени пролактин (Прл) не рассматривался как регулятор костного ремоделирования. Но в ходе исследования распространенности рецепторов Прл была выявлена значительная экспрессия его мРНК на созревающих хондроцитах развивающейся кости зародыша, что показало возможное прямое регулирующее влияние Прл на формирование костной ткани. Хотя, вероятно, это влияние ограничивается эмбриональным и ранним послеродовым периодом. По данным ряда авторов, фосфорно-кальцевый обмен и костный метаболизм на фоне патологии рецепторов к Прл у взрослых животных не изменяются [4]. Также не наблюдается изменений при введении Прл пациентам с врожденной недостаточностью гормона роста. Однако достоверным является нарушение костного метаболизма на фоне повышенной продукции Прл.

Механизм нарушения процессов ремоделирования костной ткани, приводящего к снижению костной плотности при гиперпролактинемии (ГП), пока до конца не ясен [3]. Определенную роль играет прямое влияние Прл на гомеостаз кальция, хотя данные по этому вопросу противоречивы [5].

В исследовании Р. Piyabhan и соавторов, проведенном в 2000 году, показана достоверная, не связанная с полом роль Прл в обмене кальция. Результаты показали, что пик роста здоровых крыс приходится на период между 3 и 6 недель жизни и сопровождается максимальной абсорбцией и задержкой кальция в 5-недельном возрасте. По данным этих авторов, в отсутствие Прл пик абсорбции кальция отодвигается на 7-недельный возраст, а содержание кальция в позвоночнике в 11-недельном возрасте снижается на 18%. ГП, созданная с помощью внедрения двух гипофизов под капсулу почки крыс, увеличивает порционную абсорбцию и задержку кальция в возрасте 7, 9 и 11 недель и повышает содержание кальция в бедренной кости на 16%. Эти результаты, по мнению авторов, могут свидетельствовать о значительной роли Прл в обмене кальция и в поддержании гомеостаза кальция костной ткани в процессе роста и развития [16].

В исследованиях А. Colao и соавторов были получены данные, свидетельствующие об активизации процессов костной резорбции у пациентов с ГП [6]. Уровень экскреции N-телопептида был достоверно повышен, а уровень остеокальцина достоверно снижен по сравнению с контролем, и оба показателя положительно коррелировали с длительностью заболевания и уровнем Прл. Такие же данные были получены М. Shaarawy и соавторами [17]. Таким образом, подтвердились данные об активизации процессов костной резорбции и торможении костного формирования на фоне ГПГ. На данный момент не известны причины данных изменений, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

Так же как и у женщин, наиболее очевидной причиной снижения МПК у мужчин является ГГ. Существу-

ют данные о взаимосвязи между продолжительностью ГГ и величиной потери костной массы [2, 13].

Несмотря на широкую освещенность проблемы остеопении и остеопороза у женщин с ГП, существует немного публикаций, посвященных этому же вопросу у мужчин [10, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 24 пациента мужского пола с гиперпролактинемией различного генеза (Прл > 600 мЕд/л), медиана возраста — 34 года [24; 45,2], и 17 мужчин из группы контроля, подобранных по возрасту.

Обследование включало в себя анализ жалоб пациентов, данных анамнеза и клинического осмотра.

Для оценки состояния кальциевого обмена проводилось определение общего кальция ($Ca_{\text{общ}}$) на биохимическом анализаторе Hitachi 912, стандартными наборами фирмы Roche. Определение кальция ионизированного ($Ca_{\text{ион}}$) проводилось ионоселективным методом на аппарате Ciba-Corning 634 (Bayer Health Care, Japan). Общая щелочная фосфатаза (ЩФ) также определялась на биохимическом анализаторе Hitachi 912, стандартными наборами фирмы Roche.

О состоянии костного метаболизма судили по маркерам костеобразования — остеокальцину (ОС; норма: мужчины 18—30 лет — 24,0—70,0 нг/мл, 30—50 лет — 14,0—42,0 нг/мл, 50—70 лет — 14,0—46,0 нг/мл) и костной резорбции — С-концевому телопептиду уколлагена 1 типа (СТХ; норма: 0,01—0,6 нг/мл — в репродуктивном возрасте, 0,4—0,8 нг/мл — для мужчин старше 70), которые определялись методом электрохемолуминесценции на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 с использованием коммерческих наборов фирмы Roche.

Для оценки состояния гипотизарно-гонадной функции определялись следующие показатели:

Сывороточный Прл был определен с использованием флюороиммунноанализа отсроченного во времени (Delfia; PerkinElmer Wallac, Turku, Финляндия). Для количественной оценки биологически активного монПрл сыворотки были обработаны ПЭГ 6000: 0,25 мл сыворотки смешивались с равным объемом 25% (wt/vol) ПЭГ в буфере (рН 7,4) и были оставлены на 30 минут при комнатной температуре. После центрифугирования (1500 об/ 30 мин) был определен количественный уровень монПрл методом Delfia.

Общий тестостерон в образцах крови определяли методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического анализатора Vitros Eci (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J, Великобритания).

Для оценки минеральной плотности кости (МПК) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью аппарата Prodigy, GE Lunar (США), измерялись *суммарная МПК поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4), МПК области шейки бедренной кости, МПК большого вертела, суммарная МПК бедренной кости*. Данные выражены в виде абсолютных величин — г/см² и Z-критерия. В соответствии с литературными данными [1] считалось, что у пациентов имеет место остеопения, если значение Z-критерия было между -1 и -2,5, остеопороз — когда

значение Z-критерия было менее -2,5 (все пациенты были моложе 50 лет). Денситометрическое исследование проводилось одним специалистом.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу, у мужчин любого возраста со вторичными причинами низкой МПК диагноз ставится на основании клинических данных и подтверждается низкой МПК [1].

Все больные с синдромом гиперпролактинемии получали лечение агонистом дофамина каберголином в индивидуальной дозировке в течение 24 месяцев.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Сравнение двух несвязанных групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна—Уитни. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в виде таблиц или диаграмм, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквартильном отрезке, а также связи с изменениями других параметров в соответствии с современными требованиями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе мужчин с ГП ($n=24$) средняя длительность течения заболевания составила 2 года [1,5; 3]. Медиана уровня общего Прл составила 10 151 мЕд/л [3557,5; 38 100], биологически активного монПрл — 7198 мЕд/л [2048; 16 081], медиана уровня тестосте-

Таблица 1

Характеристика групп исследования

Параметр	ГП ($n=24$)	Контроль ($n=17$)	p^*
Са общий, ммоль/л	2,28 [2,24; 2,39]	2,24 [2,19; 2,37]	0,5791
Са ионизированный, ммоль/л	1,1 [1,08; 1,13]	1,15 [1,125; 1,18]	0,121335
ЩФ, Ед/л	207 [143; 245]	174,5 [145; 182,5]	0,4226
Остеокальцин, нг/мл	23,76 [19,88; 31,66]	24,060 [20,095; 32,650]	0,407386
СТХ, нг/мл	0,465 [0,261; 0,783]	0,351 [0,2625; 0,4085]	0,171053
Z-критерий L_1-L_4	-1,27 [-2,85; -0,95]	0,25 [-0,30; 0,90]	0,000052
МПК тел позвонков	0,977 [0,843; 1,103]	1,234 [1,16450; 1,32150]	0,000164
Z-критерий шейки бедра	-0,90 [-1,80; -0,40]	-0,40 [-1,00; 0,00]	0,145351
Z-критерий трохантера	-1,15 [-2,10; -0,25]	-1,10 [-1,40; 0,30]	0,246241
Z-критерий бедра в целом	-0,60 [-1,60; -0,20]	0,450 [-0,900; 0,850]	0,002718

* — значение p для U-теста Манна—Уитни, выделены статистически значимые различия; BMD — МПК в абсолютных значениях г/см²

Таблица 2

Распространенность остеопороза и остеопении у пациентов с ГП и группы контроля в различных отделах скелета

Отдел скелета	ГП (n=24)				Контроль (n=17)	
	Остеопороз	p*	Остеопения	p*	Остеопороз	Остеопения
L ₁ —L ₄	7 (29,1%)	0,0154	11 (45,8%)	0,0599	0	3 (17,6%)
Шейка бедра	3 (12,5%)	0,444	8 (33,3%)	0,28	1 (5,8%)	8 (47%)
Трохантер	2 (8,3%)	0,555	1 (4,8%)	0,059	2 (11,7%)	3 (17,6%)
Бедро в целом	2 (8,3%)	0,35	9 (37,5%)	0,27	0	4 (23,5%)

* — значение p для двустороннего теста Фишера, выделены статистически значимые различия.

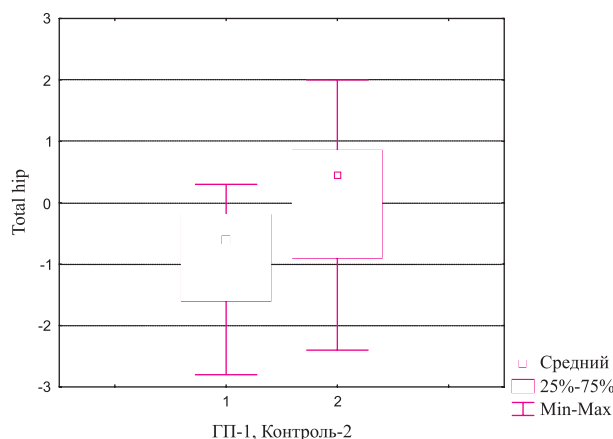


Рис. 1. Сравнение Т-критерия бедра в целом в общей группе и группе контроля

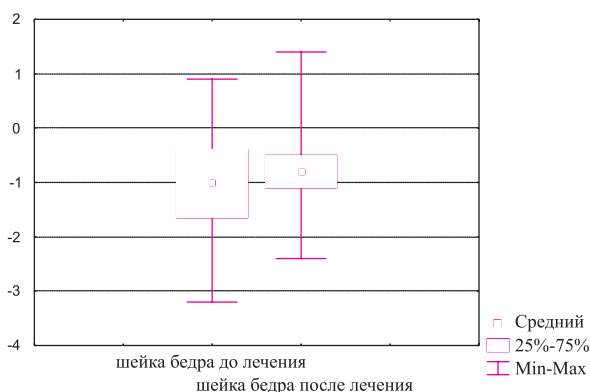


Рис. 2. МПК в области шейки бедра до и после лечения каберголином.

рона — 4,75 нмоль/л [2,45; 7]. Гиперпролактинемия опухолевого генеза отмечалась у 21 мужчины (2 — микроаденомы, 19 — макроаденомы), а гиперпролактинемия неопухолевого генеза — у 3 пациентов.

Основные характеристики групп представлены в табл. 1.

Биохимические показатели костного обмена.

В группе сГПГ и группе контроля не было выявлено статистически значимых различий между уровнями

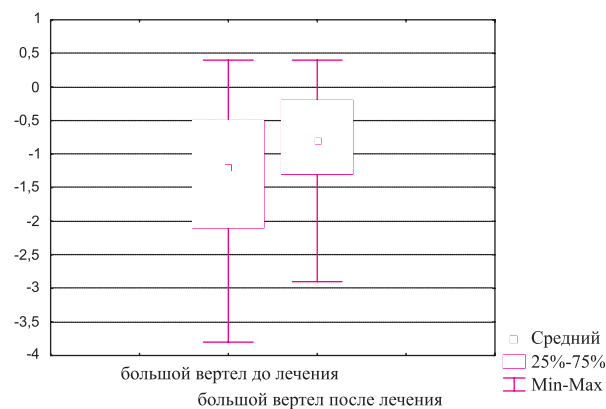


Рис. 3. МПК в области большого вертела до и после лечения каберголином

Таблица 3

Характеристика групп исследования

Параметр	До лечения	После лечения	p*
Общий Прл, мЕд/л	10151 [3557,5; 38100]	310 [193; 433]	<0,01
монПрл, мЕд/л	7198 [2048; 16081]	238 [158; 341]	0,023
Тестостерон, нмоль/л	4,75 [2,45; 7]	11,2 [5,7; 16,4]	0,0217
Остеокальцин, нг/мл	23,76 [19,88; 31,66]	23,80 [11,015; 32,87]	0,61
СТХ, нг/мл	0,465 [0,261; 0,783]	0,451 [0,3205; 0,792]	0,61
Z-критерий L ₁ —L ₄	-1,27 [-2,85; -0,95]	-1,10 [-3,10; -0,20]	0,228
Z-критерий шейки бедра	-0,90 [-1,80; -0,40]	-0,80 [-1,70; -0,40]	0,003
Z-критерий трохантера	-1,15 [-2,10; -0,25]	-0,80 [-1,90; -0,10]	0,027
Z-критерий бедра в целом	-0,60 [-1,60; -0,20]	-0,60 [-2,00; -0,20]	0,07
BMD тел позвонков	0,977 [0,843; 1,103]	1,004 [0,845; 1,191]	0,228

* — значение p для U-теста Манна—Уитни, выделены статистически значимые различия.

Таблица 4

Распространенность остеопороза и остеопении у пациентов с ГП в различных отделах скелета после лечения

Отдел скелета	До лечения		После лечения			
	Остеопороз	Остеопения	Остеопороз	95% ДИ	Остеопения	95% ДИ
L ₁ —L ₄	7 (29,1%)	11 (45,8%)	4	0,45; 0,01	4	0,46; 0,12
Шейка бедра	3 (12,5%)	8 (33,3%)	0	0,125; -0,001	6	0,18; -0,02
Трохантер	2 (8,3%)	11 (45,8%)	0	0,185; -0,025	4	0,46; 0,12
Бедро в целом	2 (8,3%)	9 (37,5%)	4	0,118; -0,038	3	0,41; 0,09

* — доверительный интервал для разности относительных частот в связанных группах.

общего кальция, ионизированного кальция, ЩФ, ОК и СТХ (табл. 1).

Исследование МПК

Как видно из табл. 1, в группе пациентов с ГП и в группе контроля выявлены статистически значимые различия по МПК тел позвонков как по абсолютным значениям, так и по Т-критерию (L_1-L_4 $p=0,000052$, BMD позвоночника — $p=0,000164$), также отмечается статистически достоверное различие по суммарному показателю бедра ($p=0,002718$) (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа уровня общего Прл, биологически активного монПрл и тестостерона с биохимическими показателями костного обмена и показателями МПК не было выявлено статистически значимых зависимостей.

Распространенность остеопороза и остеопении у пациентов с ГП и группы контроля представлена в табл. 2. Обнаружена статистически значимое различие в частоте выявления остеопороза поясничной области позвоночника ($p=0,0154$) между группами. Других статистически достоверных различий в частоте выявления остеопороза и остеопатии между группами не установлено.

Оценка МПК и показателей костного метаболизма после медикаментозной терапии каберголином

При контрольном обследовании больных с ГП различного генеза через 24 месяца терапии каберголином выявлено статистически значимое снижение уровня общего и монПрл и повышение уровня тестостерона (табл. 2).

На фоне терапии каберголином выявлено достоверное повышение МПК в области тел позвонков, шейки бедра и большого вертела (рис. 2, 3).

При анализе частоты остеопороза и остеопении у наших пациентов после лечения каберголином в течение 24 месяцев без терапии антиостеопоротическими препаратами и препаратами тестостерона отмечалось статистически значимое снижение частоты выявления остеопороза и остеопении тел позвонков, остеопении бедренной кости (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеопения и остеопороз в поясничном отделе позвоночника выявляются у большинства мужчин с ГП, тогда как в проксимальном отделе бедренной кости у значительно меньшего их числа. Так как у большинства мужчин диагностика ГП происходит довольно поздно и у них длительно существует нераспознанный гипогонадизм, эти пациенты подвержены высокому риску переломов тел позвонков. Необходимо учитывать, что снижение МПК на 1 стандартное отклонение от возрастной нормы может привести к 2-3-кратному увеличению риска перелома [20].

Используя современные методы диагностики остеопороза, такие как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и ультразвуковое исследование костей, ряд исследователей анализировали МПК и скорость прохождения ультразвука по кости у пациентов с ГП. С. Di Somma и соавторы [9] выявили достоверное снижение МПК до степени остеопении у 20 мужчин с ГП. Причем наименьшие изменения наблюдались в области лучевой кости, а наибольшие в области тел позвонков и шейки бедра. Снижение МПК у пациен-

тов с ГП в нашем исследовании наблюдается в 75% случаев в области тел позвонков, в проксимальном отделе бедра — в 45%, что соответствует вышеуказанному исследованию.

При анализе взаимосвязей между МПК тел позвонков и бедра с уровнем Прл Carolina de Soma и соавторы [9] показали достоверную корреляцию этих данных, но не получили достоверной зависимости МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с уровнем тестостерона. В нашем исследовании взаимосвязи между величиной МПК и уровнями Прл и тестостерона получено не было.

Логично предположить, что у пациентов, заболевших в молодом возрасте, когда еще не был достигнут пик костной массы, наиболее выражено снижение МПК и высок риск развития переломов. По данным С. Di Somma и соавторов, лечение каберголином в течение 18 месяцев нормализует уровень тестостерона, но не способно полностью восстановить МПК и биохимические показатели костного ремоделирования [9].

Нами было проведено наблюдение за пациентами в течение 24 месяцев без применения препаратов тестостерона. У всех пациентов был нормализован уровень Прл, а уровень тестостерона восстановился как минимум до нижней границы референсных значений. На этом фоне наблюдалось достоверное повышение МПК в позвонках и проксимальных отделах бедренной кости и снижение частоты выявления остеопороза.

Koppelman и соавторы показали ассоциацию между повышением уровня тестостерона и приростом МПК. В связи с этим предполагается влияние половых стероидов на поддержание МПК у мужчин с ГП. Возможно, что длительный период подавления синтеза гонадной функции у мужчин с ГП при условии целостности гонадотрофов. У большинства пациентов, включенных в цитируемое исследование (80%), было выявлено снижение МПК в поясничном отделе позвоночника, тогда как только у 30% была снижена МПК в шейке бедренной кости. Это свидетельствует о том, что трабекулярная кость повреждается в большей степени, чем кортикальная. О подобном наблюдении сообщили у женщин с ГП [15].

По нашим данным, остеопороз в телах позвонков выявлен у 29% мужчин, в то время как в проксимальном отделе бедра — в 8—12%. Остеопения наблюдалась в равной степени как в позвонках — 45,8%, так и в бедре — 33—45,8%.

При оценке динамики МПК через 24 месяца терапии каберголином без применения антиостеопоротических препаратов и мужских гормонов выявлен достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и по показателям шейки бедра. Наши данные согласуются с результатами исследования А. Colao и соавторов [7].

В исследовании Р. Vartej и соавторов также наблюдалось значительное снижение показателей костной плотности у женщин с Прл-секретирующими аденомами гипофиза [19].

Некоторые исследования продемонстрировали увеличение МПК после хирургического лечения пациентов с ГП [8, 12, 14, 18].

Таким образом, нормализация уровня Прл и адекватное повышение уровня тестостерона у мужчин с синдромом гиперпролактинемии улучшают состояние костной ткани, что позволяет предполагать снижение риска возникновения переломов при успешном лечении ГП каберголином.

ВЫВОДЫ

1. Гиперпролактинемия у мужчин молодого и среднего возраста сопровождается статистически значимым снижением МПК в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедренной кости в сравнении со здоровыми мужчинами.

2. Снижение МПК при гиперпролактинемии максимально выражено в телах позвонков – костях с преимущественно трабекулярной структурой.

3. У мужчин с гиперпролактинемией не выявлено значимых отклонений в маркерах костеобразования и костной резорбции.

4. Нормализация уровня Прл и повышение уровня тестостерона под влиянием терапии каберголином достоверно повышают МПК и снижают частоту остеопороза и остеопении в телах позвонков и частоту остеопении в проксимальных отделах бедренной кости.

SUMMARY

Hypogonadism is the most popular cause of BMD decreasing not only in women, but also in men. There are several studies showed a correlation between duration of hypogonadism and BMD reducing degree.

Despite wide light exposure of osteoporosis problem at women with hyperprolactinemia, there are a few researches devoted to the same question at men.

The aim of our study was to assess the biochemical parameters of bone metabolism and the bone mineral density (BMD) in men with tumoral and not tumoral hyperprolactinemia.

In 24 men with hyperprolactinemia and 17 healthy controls we evaluated BMD, serum osteocalcin (OK) and C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), as well as calcium total, ionized calcium and alkaline phosphatase. All men with hyperprolactinemia were also studied after 24 months of cabergoline treatment.

The results showed significant differences between study groups in BMD of vertebra and femur bone ($p=0,00052$ и $p=0,002718$). We confirm increasing of BMD in vertebra and femur bone after cabergoline treatment ($p=0,003$ и $p=0,027$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Клинические рекомендации. Остеопороз. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2005. — 176 с.
- Дзеранова Л.К. Диагностические и гормонально-метаболические аспекты гиперпролактинемии различного генеза. Автореф. Дис. канд. мед. наук. М. 1993, 20 с.
- Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. и др. Состояние костной ткани у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. Проблемы эндокринологии М. 1992, 38(6): 17—19.
- Bordier P, de Seze S, Miravet L, Berbir N. Physiopathology of osteoporosis in the young adult Sem Hop. 1974 Jan 14;50(3):197—206.

- Charoenphandhu N, Limlomwongse L, Krishnamra N. Prolactin directly stimulates transcellular active calcium transport in the duodenum of female rats. Can J Physiol Pharmacol 2001 May;79(5):430—8.

- Colao A, Di Sarno A, Marzullo P, Di Somma C, Cerbone G, Landi ML, Faggiano A, Merola B, Lombardi G. New medical approaches in pituitary adenomas. Horm Res 2000; 53 Suppl 3:76—87 40.

- Colao A, Ferone D, Lastoria Set al. Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. Clin Endocrinol. Oxford 2000 Mar, 52(3); 319—27.

- De Vito WJ, Avakian C, Stone S, Okulicz WC, Tang K Prolactin induced expression of interleukin-1, tumor necrosis factor- in cultured astrocytes. J Cell Biochem 1995 27:290—298.

- Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Faccioli G, Pivonello R, Panza N, Salvatore M, Lombardi G., Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Mar; 83(3):807—13.

- Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, Klibanski A. 1986 Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. Ann Intern Med. 104:77—82.

- Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. 1989 Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. Ann Intern Med. 110:526—531.

- Jackson JA, Kleerekoper M, Parfitt M. 1986 Symptomatic osteoporosis in a man with hyperprolactinemic hypogonadism. Ann Intern Med. 105:543—545.

- Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG. 1993 Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. Brazil J Med Biol Res. 26:933—941.

- Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med. 1986 Aug 28;315(9):542—6.

- Koppelman MCS, Kurtz DW, Morrish KA, et al. 1984 Vertebral body bone mineral content in hyperprolactinemic women. J Clin Endocrinol Metab. 59:1050—1054.

- Piyabhan P, Krishnamra N, Limlomwongse L. Changes in the regulation of calcium metabolism and bone calcium content during growth in the absence of endogenous prolactin and during hyperprolactinemia: a longitudinal study in male and female Wistar rats. Can J Physiol Pharmacol 2000 Oct;78(10):757—65.

- Shaarawy M., El-Dawakhly A S, Mosaad M ,El-Sadek MM. Biomarkers of bone turnover and bone mineral density in hyperprolactinemic amenorrheic women. Clin Chem Lab Med. 1999 Apr; 37(4):433—8.

- Torring O, Isberg B, Sjoberg HE, Bucht E, Hulting AL. 1993 Plasma calcitonin, IGF-I levels and vertebral bone mineral density in hyperprolactinemic women during bromocriptine treatment. Acta Endocrinol (Copenh). 128:423—427.

- Vartej P, Poiana C, Vartej I. Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture risk in premenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2001 Feb; 15(1):43—7.

- Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM. 1985 Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. Am J Obstet Gynecol. 153:745—751.