

Hiperprolaktynemia

Joanna Tkaczuk-Włach¹, Małgorzata Sobstyl¹, Dorota Chołubek-Robak¹, Grzegorz Jakiel²

¹Katedra i Klinika Rozrodczości i Andrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Położnictwa i Ginekologii, CMKP w Warszawie; Katedra i Klinika Rozrodczości i Andrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2009; 2: 112-115

Fizjologia

Prolaktyna (PRL) jest polipeptydem kodowanym przez pojedynczy gen zlokalizowany na krótkim ramieniu 6 chromosomu [1]. Ma strukturę podobną do hormonu wzrostu oraz ludzkiego laktogenu łożyskowego [2].

Prolaktyna jest wytwarzana, gromadzona oraz wydzielana w sposób pulsacyjny przez komórki laktotropowe przedniego płata przysadki mózgowej. Okres półtrwania PRL wynosi 20 min [3, 4]. Prolaktyna pobudza rozwój gruczołu piersiowego, odpowiada za indukcję i podtrzymywanie laktogenezy, zarówno w czasie ciąży, jak i laktacji. Pod wpływem PRL dochodzi do syntezy głównego białka mleka kobiecego – kazeiny. Prolaktyna wpływa również na wydzielenie kwasów tłuszczowych i laktozy do mleka oraz jego objętość. Inną funkcją PRL jest stymulacja produkcji progesteronu przez ciało żółte [3].

W krążeniu PRL obecna jest w 3 immunoreaktywnych odmianach, tzn. formie monomerycznej – tzw. mała prolaktyna (o masie ok. 23 kDa), „duża prolaktyna” – Big-PRL, czyli jej forma dimeryczna (o masie cząsteczkowej ok. 45–60 kDa), oraz „bardzo duża prolaktyna” – BigBig-PRL, forma polimeryczna (o masie cząsteczkowej powyżej 100 kDa) [5, 6].

Monomeryczna forma stanowi w warunkach prawidłowych ok. 85% wydzielanej do krwi PRL, forma dimeryczna to ok. 10–15%, natomiast 1–2% stanowi forma polimeryczna. Największą bioaktywnością cechuje się postać monomeryczna PRL.

Makroprolaktyna jest kompleksem PRL z autologiczną immunoglobuliną G – anty-PRL-IgG, nie łączy się z receptorem, daje jednak pozytywną reakcję w teście diagnostycznym [6, 7]. Dopamina jest wydzielana przez neurony podwzgórza i, działając przez receptory typu 2 (D2) zlokalizowane w przysadce mózgowej, jest głównym regulatorem stężenia PRL. Dopamina hamuje syntezę i wydzielanie PRL. Sekretję PRL, oprócz dopaminy i agonistów dopaminy, hamują m.in.: witamina B₆ – stosowana w dużych dawkach – oraz endotelina 1, TGF-β1, acetylocholina czy noradrenalina.

Do czynników wpływających stymulująco na wydzielanie PRL należą: estrogeny, TRH oraz oksytocyna. Wspomina się również o dodatnim wpływie na wydzielanie PRL takich czynników, jak: wazoaktywny peptyd je-

litowy (VIP), czynniki wzrostu (np. czynnik wzrostu fibroblastów FGF-2 czy epidermalny czynnik wzrostu EGF), histydyna, angiotensyna II, wazopresyna, GnRH oraz serotonina [4, 8].

Przyczyny hiperprolaktynemii

Hiperprolaktynemia to zaburzenie polegające na stałym lub występującym okresowo wzmożonym wydzielaniu PRL. Rozpoznanie hiperprolaktynemii ustala się na podstawie co najmniej dwukrotnego oznaczenia stężenia PRL w surowicy, co oznacza dla kobiet przekroczenie stężenia PRL > 20 ng/ml (> 400 mU/l), a dla mężczyzn PRL > 15 ng/ml (> 300 mU/l).

Hiperprolaktynemia powoduje zmniejszenie częstości wydzielania GnRH, zmniejszenie przedowulacyjnego wyrzutu LH oraz zmniejszenie stężenia estradiolu. W przebiegu hiperprolaktynemii znoszone jest również dodatnie sprzężenie zwrotne między estrogenami a gonadotropinami [2].

Hiperprolaktynemia może być powodowana przez czynniki fizjologiczne oraz patologiczne. Wyróżnia się również hiperprolaktynemię czynnościową oraz tzw. samoistną.

Fizjologiczne, ok. 10-krotne zwiększenie stężenia PRL, jest obserwowane w ciąży i oraz u noworodków. Już od 8. tyg. ciąży obserwuje się stały wzrost stężenia PRL w surowicy ciężarnej, który jest maksymalny w okresie okołoporodowym, kiedy osiąga 200 ng/ml. Równoległe do PRL, bo od ok. 7.–8. tyg. ciąży, zwiększa się produkcja estrogenów. Uważa się, że estrogeny odpowiadają za tak istotne zwiększenie stężenia PRL w ciąży na drodze hamowania działania dopaminy oraz stymulowaniu transkrypcji genu PRL w laktotropach przysadki. Zwiększone stężenie PRL towarzyszy laktacji, wysiłkowi fizycznemu, aktywności seksualnej – drażnieniu brodawek sutkowych i szyjki macicy, spożywaniu posiłków, zwłaszcza tych bogatych w tłuszcze i białka, hipoglikemii indukowanej insuliną. Wzrost syntezy oraz wydzielania prolaktyny zaobserwowano również w sytuacjach stresu [3]. Wydzielanie prolaktyny zwiększa się fizjologicznie w nocy podczas snu, z maksimum wydzielania między godziną 3 a 5 rano.

Hiperprolaktynemia czynnościowa, nazywana również reaktywną, może być powodowana niedoczynno-

ścią tarczycy, niewydolnością nerek, niewydolnością wątroby, często jednak ma pochodzenie polekowe.

Wśród leków mogących powodować hiperprolaktynemię wymienia się: leki przeciwdepresyjne: imipraminę, amitryptylinę, oraz neuroleptyki tj.: haloperidol, chlorpromazynę, leki przeciwwymiotne i poprawiające perystaltykę jelit, takie jak: metoklopramid, domperidon, cyzapryd, leki obniżające ciśnienie krwi, w tym: metyldopę, rezerpinę, klonidynę, oraz leki hormonalne, tzn. estrogeny i melatonina, a także opiaty – morfina [9, 10].

Lista leków mogących powodować zwiększenie stężenia PRL, a w konsekwencji np. problemy z płodnością, jest długa. Wynika stąd konieczność informowania pacjentów o możliwych efektach ubocznych w postaci hiperprolaktynemii i jej następstw, a w razie konieczności zamiany leku na inny.

Hiperprolaktynemia jest częstszym zjawiskiem u kobiet. Do objawów klinicznych hiperprolaktynemii u kobiet należą hipogonadyzm z wtórnym – najczęściej – brakiem miesiączki, nieregularne miesiączkowanie, zaburzenia fazy lutealnej, cykle anowulacyjne z następującą niepłodnością. Inne zaburzenia to mlekotok, mastopatia włóknisto-torbielowata, mastalgia, zespół napięcia miesiączkowego, umiarkowany hirsutyzm, wzrost masy ciała, skłonność do obrzęków oraz osteopenia.

Hiperprolaktynemia kojarzy się z niepłodnością u około 1/3 pacjentek. Wśród kobiet z hiperprolaktynemią zauważono dodatkowo tendencję do nadpobudliwości, depresji oraz reakcji lękowych [11, 12]. Należy również pamiętać, że u kobiet z hiperprolaktynemią, z towarzyszącym małym stężeniem estrogenów, mamy do czynienia z wysokim ryzykiem przedwczesnego rozwoju osteoporozy i procesów miażdżycowych [13].

Zwiększenie stężenia PRL u kobiet prezentuje się klinicznie raczej w postaci zaburzeń cyklu miesiączkowego niż jako zaburzenia seksualne. U kobiet z hiperprolaktynemią, u których wykluczono depresję i inne zaburzenia hormonalne, zauważono jednak zwiększoną częstość następujących zaburzeń seksualnych: obniżone libido, zaburzenia fazy pobudzenia, problemy z lubrykacją z następującą dyspareunią oraz zaburzenia orgazmu [14]. Tymczasem u mężczyzn na plan pierwszy zaburzeń związanych z hiperprolaktynemią wysuwają się właśnie zaburzenia seksualne, w postaci obniżonego libido oraz zaburzeń erekcji [12, 14]. Większość specjalistów właśnie w tym upatruje fakt stosunkowo późnego wykrywania hiperprolaktynemii u mężczyzn [5]. Zaburzenia seksualne zgłasza co najmniej 75% mężczyzn z makroprolaktynoma oraz 50% mężczyzn z mikroprolaktynoma [15]. Oligozoospermia, spadek ruchliwości plemników, zmniejszenie objętości ejakulatu oraz hipotrofia jąder to kolejne konsekwencje hiperprolaktynemii u mężczyzn [15]. Podobnie jak u kobiet, mężczyźni ze zwiększonym stężeniem PRL mają większą tendencję do otyłości i odkładania się tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha, depresji i lęków, rzadziej obserwuje się u nich ginekomastię i mlekotok [16, 17].

Wśród czynników patologicznych, które odpowiadają za hiperprolaktynemię, na pierwszy plan wysuwa się gruczolak przysadki wydzielający PRL – prolaktynoma.

Są to guzy przysadki diagnozowane najczęściej u kobiet w wieku 20–40 lat. Stwierdzono, że po 50. roku życia częstość stwierdzanych zmian w przysadce, o charakterze prolaktynoma, jest podobna u obu płci [2, 18].

Klasyfikacja kliniczna prolaktynoma zależy od rozmiaru stwierdzonej zmiany. O mikroprolaktynoma mówi się, kiedy rozmiar guza nie przekracza 10 mm, natomiast o makroprolaktynoma, kiedy guz ma średnicę ponad 10 mm [4]. Guzy przysadki o charakterze prolaktynoma częściej zdarzają się u kobiet i różnią się od tych występujących u mężczyzn, nie tylko rozmiarem, ale często również manifestacją kliniczną i inwazyjnością.

Większość (95%) guzów o typie prolaktynoma u kobiet to mikroprolaktynoma, których główną manifestacją kliniczną jest znacząca hiperprolaktynemia. Rzadziej mikroprolaktynoma doprowadza u kobiet do zaburzeń neurologicznych czy niedoczynności przysadki [4]. Tymczasem u mężczyzn w 90% przypadków nieprawidłowych obrazów radiologicznych przysadki stwierdza się makroprolaktynoma, które z kolei odpowiadają za objawy będące pochodną tzw. efektu masy, tzn. zaburzenia widzenia, bóle głowy czy wielohormonalną niedoczynność przysadki [4].

Hiperprolaktynemię mogą również wywołać inne niż prolaktynoma procesy chorobowe w okolicy podwzgórza i przysadki, np. zespół pustego siodła, oponiaki, glejaki, sarkoidoza, uszkodzenia naczyńniowe, pourazowe czy przerzuty nowotworowe [2, 19].

Wśród czynników patologicznych, w przebiegu których mamy do czynienia z hiperprolaktynemią, należy jeszcze wymienić: niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga, akromegalię, półpasiec, urazy i operacje klatki piersiowej [2].

Diagnostyka

Stwierdzenie zwiększonego stężenia PRL w osoczu krwi jest tylko objawem, który wymaga od lekarza podjęcia dokładnej diagnostyki zmierzającej do ustalenia przyczyny ewentualnych zaburzeń. W pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę błąd laboratoryjny czy błąd przy pobieraniu materiału do badania [5, 20]. Generalnie przyjmuje się, że PRL jest wydzielana w sposób stały w czasie cyklu miesięcznego. Niektórzy autorzy zwracają jednak uwagę na nieznacznie, ale zwiększone, stężenie hormonu w połowie cyklu [4]. Uwzględniając powyższe stwierdzenie oraz rytm dobowy wydzielania PRL, poleca się pobierać próbkę w celu oznaczenia stężenia PRL w późnych godzinach porannych, w fazie folikularnej, a pomiaru nie poprzedzać wysiłkiem fizycznym, badaniem sutków czy posiłkiem. W niektórych przypadkach zalecana jest również ocena rytmu dobowego wydzielania PRL.

Przeprowadzenie dokładnego wywiadu ukierunkowanego na ewentualne przyczyny farmakologiczne, ciąży czy niedoczynność tarczycy, pozwoli jeszcze bardziej zawęzić listę ewentualnych przyczyn hiperprolaktynemii [9].

W celu różnicowania hiperprolaktynemii organicznej i czynnościowej pomocna jest próba z metoklopramidem oraz z TRH.

Sztywny wynik prób, tzn. brak wzrostu wydzielania PRL, przy dużym jej stężeniu podstawowym, przemawia za hiperprolaktynią organiczną i wymaga dalszej diagnostyki obrazowej [20]. Wykonywanie tego testu przy prawidłowych lub nieznacznie zwiększonych stężeniach PRL nie jest celowe i nie powinno mieć zastosowania w medycynie rozrodu. Efektywniejszym sposobem wykrycia czynnościowych zaburzeń wydzielania PRL jest ocena porannego szczytu wydzielania co wymaga pobrania próbek krwi o godzinie 4 i 6 rano. Należy dążyć do tego, by pobieranie próbek krwi nie odbywało się w warunkach stresu, ponieważ może on wpływać na otrzymane wyniki.

O makroprolaktynemii mówimy wówczas, gdy BB-PRL stanowi 60% lub więcej całkowitego stężenia PRL [7]. Jak podaje literatura fachowa, częstość makroprolaktynemii w populacji pacjentów ze stwierdzoną hiperprolaktynią waha się od 10% do 46% w zależności od sposobu detekcji [6, 21]. Makroprolaktynię należy podejrzewać u kobiet, u których stwierdzono: duże stężenie PRL w surowicy i prawidłowe cykle, prawidłowy przyrost wydzielania PRL w teście z metoklopramidem, oraz u pacjentek z dużym stężeniem PRL w surowicy przy braku gruczolaka przysadki [7, 9, 21]. Obecnie jako metodę oznaczania makroprolaktyny w surowicy osób z hiperprolaktynią zaleca się precypitację za pomocą 25-procentowego glikolu polietylenowego (PEG-u) [6, 21]. Gruczolak przysadki jest podejrzewany, gdy stężenie PRL w surowicy przekracza 200 ng/ml. Wielkość prolaktynoma koreluje zwykle ze stężeniem PRL w surowicy [22]. Prawidłowe stężenie PRL nie wyklucza jednak obecności guza przysadki [23]. Obecność prolaktynoma wiąże się również z zaburzonym rytmem dobowym wydzielania PRL. Diagnostykę obrazową guzów przysadki współczesna medycyna opiera na wyniku jądrowego rezonansu magnetycznego (*nuclear magnetic resonance* – NMR), z kontrastem. Zaleca się również w takich przypadkach skorzystać z konsultacji okulistycznej oraz neurologicznej. W przypadku stwierdzenia mikroprolaktynoma właściwe jest raczej wykonywanie corocznych oznaczeń stężenia prolaktyny niż seryjne badania obrazowe. Wynika to m.in. z obserwacji, że ryzyko progresji mikroadenoma w makroadenoma wynosi ok. 3% [4].

Leczenie

Istotnym celem leczenia hiperprolaktynemii, szczególnie u kobiet, jest potrzeba przywrócenia prawidłowego

działania gonad, a przez to płodności oraz zapobieganie innym objawom hipogonadyzmu, tj. osteoporozie [2, 5, 20].

Leczenie hiperprolaktynemii zależy od rodzaju przyczyny tego zaburzenia hormonalnego. Zasadniczo wyróżnia się leczenie farmakologiczne oraz postępowanie operacyjne z radioterapią, stosowane w przypadku guzów przysadki o typie prolaktynoma.

Leczenie farmakologiczne prowadzone jest przy użyciu agonistów dopaminy, najczęściej są to: bromokryptyna, kabergolina, chinagolid oraz pergolid. Leki te skierowane są nie tylko na uregulowanie wydzielania PRL oraz przywrócenie prawidłowej funkcji gonad. Stosuje się je również w celu zmniejszenia masy guza przysadki, także przed leczeniem operacyjnym [22]. Należy zauważyć, że w przypadku pacjentów z prolaktynoma istnieje konieczność długotrwałego, często wieloletniego, przyjmowania tych leków [4].

Generalną zasadą terapii agonistami dopaminy jest rozpoczynanie jej od małych dawek przyjmowanych z posiłkiem i często przed nocnym spoczynkiem. Kontrolę leczenia przeprowadza się, oceniając stężenie PRL co 6 mies.

Szacuje się, że leczenie bromokryptyną przynosi efekt w postaci powrotu cykli owulacyjnych, aż u 80–90% pacjentek [25]. Bromokryptyna, mimo że bardzo rozpowszechniona w leczeniu hiperprolaktynemii, powoduje nawet u 50–68% pacjentów w czasie przyjmowania doustnego wiele efektów ubocznych, w tym: nudności i wymioty, bóle głowy, senność, pobudzenie psychoruchowe, skórne zmiany alergiczne, omdlenia wynikające z hipotonii ortostatycznej [25].

Alternatywną formą terapii, zwłaszcza dla kobiet słabo tolerujących doustne przyjmowanie bromokryptyny, jest opisywane w literaturze leczenie dopochwowe [25, 26]. Okazuje się, że podawanie bromokryptyny dopochwowo pozwala uniknąć wielu niepożądanych objawów ubocznych, a przez ominięcie metabolizmu wątrobowego, czyli tzw. efektu pierwszego przejścia, daje efekt leczniczy przy użyciu małych dawek leku [25, 26].

Kabergolina w porównaniu z bromokryptyną rzadziej wywołuje objawy uboczne, jest wygodna w stosowaniu, przez co ma wielu zwolenników. Barięrazą pozostaje wysoka cena preparatu [4, 9]. Ostatnie doniesienia literatury fachowej zwracają uwagę na związek między stosowaniem kabergoliny i rozwojem patologii zastawek serca [19, 27].

Chinagolid oddziałuje specyficznie przez receptory D2. Wykazuje on dobrą skuteczność działania, także w stosunku do prolaktynoma. Rzadziej też obserwowana jest u pacjentów oporność na działanie chinagolidu [9].

Około 5–10% pacjentów pozostaje opornych na działanie agonistów dopaminy, co zdarza się częściej u mężczyzn niż u kobiet [10]. W przypadku bromokryptyny o oporności na leczenie mówi się w sytuacji braku poprawy sytuacji klinicznej po 3 mies. leczenia dawką 15 mg bromokryptyny na dobę [20].

Wskazania do leczenia operacyjnego w przypadku guzów przysadki należy dobrze rozważyć, ze względu na duże ryzyko nieradykalności zabiegu oraz możliwe liczne powikłania, w tym wystąpienia niedoczynności przysadki i nawrotu choroby [5, 28]. Radioterapia nie jest stosowana jako samodzielna metoda lecznicza, raczej jako uzupełnienie leczenia operacyjnego [4]. W badaniach Jeffcoate i wsp., w czasie których przez dłuższy czas obserwowano leczonych z powodu hiperprolaktynemii, w tym pacjentki z mikroprolaktynoma, wykazano, że przebycie ciąży unormowało u tych ostatnich stężenie PRL w 35% przypadków w porównaniu z 14% pacjentek bez ciąży w wywiadzie.

W przypadkach kiedy hiperprolaktynemia towarzyszy zespołowi policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS), co zdarza się u 30% pacjentek z PCOS, należy rozważyć podawanie bromokryptyny lub innych agonistów dopaminy jako leczenia wspomagającego. Nie wydaje się celowe podawanie leków zmniejszających stężenie PRL w surowicy u owulujących kobiet z par leczonych z powodu niepłodności, zwłaszcza przy niewielkich przekroczeniach normy. Próby leczenia niedomogi fazy lutealnej przy użyciu bromokryptyny nie znajdują podstaw we współczesnym piśmiennictwie [2, 9, 10].

Hiperprolaktynemia w przebiegu niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek czy wątroby wymaga leczenia przyczynowego.

W przypadkach hiperprolaktynemii polekowej należy rozważyć możliwość odstawienia leku, zastąpienia go innym o podobnym działaniu i sprawdzenie stężenia PRL po miesiącu od odstawienia. Jeżeli mimo to duże stężenie PRL utrzymuje się dalej, należy wdrożyć postępowanie w celu wykluczenia organicznej przyczyny hiperprolaktynemii [5].

Piśmiennictwo

- Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, et al. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981; 212: 815-6.
- Prabhakar VK, Davies JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2008; 22: 341-53.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-631.
- Kaur K, Mandeep S, Virk S. Prolactinomas in infertility. *Rev Gyn Prac* 2003; 3: 180-7.
- Serri O, Chik CL, Ur E, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 2: 23-32.
- Donadio F, Barbieri A, Angioni G, et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 552-7.
- Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3927-32.
- Karasek M, Pawlikowski M, Lewiński A. Hyperprolactinemia: causes, diagnosis, and treatment. *Pol J Endocrinol* 2006; 57: 656-63.
- Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 152-64.
- Brue T, Delemer B; French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68: 58-64.
- Reavley S, Fisher AD, Owen I, et al. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 343-8.
- Baleria G, Boscaro M, Lombardo F, et al. Sexual symptoms in endocrine diseases: psychosomatic perspectives. *Psychoter Psychosom* 2007; 76: 134-40.
- Vartej P, Poiana C, Vartej I. Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture risk in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 43-7.
- Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 2007; 369: 597-617.
- Bartke A. Prolactin in the male: 25 years later. *J Androl* 2004; 25: 661-6.
- Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 38: 744-6.
- De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, et al. Hyperprolactinemia in men. Clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine* 2003; 20: 75-82.
- Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender – related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 359-64.
- Melmed S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 331-8.
- Zgliczyński W, Zdurowski P. Hiperprolactinaemia – pitfalls in PRL assesment. *Pol J Endocrinol* 2005; 56: 980-5.
- Yuen YP, Lai JP, Au KM, et al. Macroprolactin – a causa of pseudo-hyperprolactinaemia. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 119-21.
- Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 524-9.
- Bayrak A, Saadat P, Mor E, et al. Pituitary imaging is indicated for evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005; 84: 181-5.
- Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, et al. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 299-303.
- Ricci G, Giolo E, Nucera G, et al. Pregnancy in hyperprolactinemic infertile women treated with vaginal bromocriptine: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 266-70.
- Ginsburg J, Hardiman P, Thomas M. Vaginal bromocriptine- clinical and biochemical effects. *Gynecol Endocrinol* 1992; 6: 119-26.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonist and the risk of cardiac-valve regulation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29-38.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.

Prawidłowe odpowiedzi do *Testowego programu edukacyjnego* dotyczącego hiperprolaktynemii, zamieszczonego w numerze 1/2009 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1b; 2a; 3c; 4d; 5c; 6d; 7d; 8d; 9d; 10b; 11d; 12d; 13d; 14d; 15b.